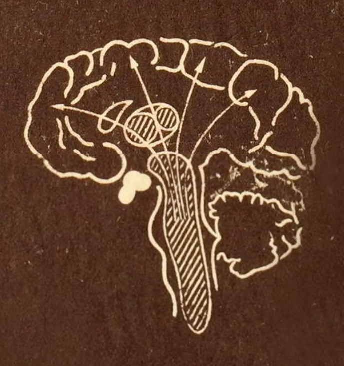
АКАДЕМИЯ НАУК СССР

ОЧЕРКИ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА



АКАДЕМИЯ НАУК СССР
ИНСТИТУТ ЭВОЛЮЦИОННОЙ ФИЗИОЛОГИИ И БИОХИМИИ
им. И. М. СЕЧЕНОВА

Н. Н. ТРАУГОТТ, Я. Ю. БАГРОВ, Л. Я. БАЛОНОВ,
В. Л. ДЕГЛИН, Д. А. КАУФМАН, А. Е. ЛИЧКО

ОЧЕРКИ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА



ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ
ЛЕНИНГРАД 1968

УДК 615.78 : 612.821

Очерки психофармакологии человека. Трауготт Н. Н., Багров Я. Ю., Балонов Л. Я., Деглин В. Л., Кауфман Д. А., Личко А. Е. 1968. Изд-во «Наука», Ленингр. отд., Л. 1—326.

В книге обобщены результаты многолетних клинических и экспериментальных исследований механизма действия на мозг человека ряда психофармакологических средств, широко применяемых в лечебной практике, — аминазина, амитал-натрия, тофранила, амизила и инсулина. Изложены также результаты клинического и экспериментального изучения механизма действия бемегрида, препарата, впервые предложенного для борьбы с депрессивными состояниями. В процессе изучения каждого из препаратов исследовалось его влияние на условнорефлекторную деятельность, безусловные рефлексы и вегетатику, на двигательную сферу и функции слухового прибора, на электрическую активность мозга. На основании экспериментальных данных анализируется значение различных неспецифических систем мозга в поведении человека, в замыкании новых связей и памяти, в деятельности слухового анализатора. Илл. — 91, табл.—19, библ. — 635 назв.

5-3-1
483-67 (II пол.)

Оглавление

ВВЕДЕНИЕ

Успехи фармакологии последних десятилетий — создание многочисленных препаратов, оказывающих поразительное воздействие на поведение, — имеют большое значение не только для практической медицины, но и для развития нейрофизиологии. Многие из психофармакологических средств преимущественно влияют на определенные структуры мозга, медиаторные системы и обменные процессы нервных клеток. Вследствие этого использование психофармакологических средств стало инструментом нейрофизиологического анализа, в частности, — инструментом для экспериментального подавления или возбуждения тех или иных образований мозга. В ходе этих исследований вместе с тем уточняется и механизм действия лекарственных средств.

Подавляющее большинство работ, в которых изучались механизм и локализация действия психофармакологических средств, проведено на животных, что ограничивает возможности суждения о процессах, происходящих в этих условиях в мозгу человека. Необходимость изучения действия нейротропных веществ диктуется прежде всего практическими медицинскими целями. Однако психофармакологический эксперимент может быть использован и как путь для выяснения особенностей физиологии головного мозга человека. Многие препараты, как установлено при исследовании животных, избирательно влияют на неспецифические активирующие системы промежуточного и среднего мозга. Тем самым открываются перспективы для изучения вопроса о том, как изменяется деятельность коры больших полушарий и состояние высших кортикальных функций при ослаблении или усилении активирующих влияний, для экспериментального анализа корково-подкорковых взаимоотношений. Подобный анализ перспективен и в эволюционно-физиологическом аспекте, так как изучение эффектов выключения, подавления или усиления активности филогенетически древних или относительно молодых структур может дать материал для суждения об их роли в целостной деятельности мозга.

Естественно, что в исследованиях, проводимых на людях, нельзя получить столь точных данных о локализации действия препаратов, как в экспериментах на животных, т. е. в экспериментах, допускающих возможность непосредственного введения изучаемых препаратов в определенные отделы головного мозга, непо-

средственной стимуляции и регистрации изменений биоэлектрической активности глубоких структур в период действия препаратов. Однако нам представлялось, что сопоставление данных, полученных на животных, с результатами исследований, проведенных на людях, даст возможность сформулировать более или менее обоснованные гипотезы о механизме действия препаратов на центральную нервную систему человека. Таков и был путь наших исследований.

В предлагаемых очерках сделана попытка проанализировать механизм и локализацию действия некоторых психофармакологических средств на головной мозг человека. Для решения этой задачи использованы литературные данные и результаты собственных исследований, осуществленных на протяжении последних десяти лет в психиатрической клинике. Результаты фармакологического эксперимента анализируются в аспекте некоторых общих вопросов нейрофизиологии, в частности в аспекте выяснения роли глубоких структур в деятельности коры больших полушарий. Все исследования, осуществленные нашим коллективом, были посвящены анализу эффекта одноразового введения лекарства и проводились по следующей схеме: те или иные показатели испытывались до введения препаратов и повторно несколько раз во время его действия. В программу исследования, помимо клинического наблюдения, входило изучение динамики биоэлектрической активности, регистрируемой с поверхности головы, исследование различных форм условнорефлекторной деятельности и анализ изменения состояния некоторых анализаторов.

При электроэнцефалографическом изучении учитывались возникающие в период действия лекарственного вещества изменения фоновой активности, особенности реакций на различные афферентные раздражения и на ритмическую световую стимуляцию. В качестве афферентных стимулов применялись вспышки света, тоны разной высоты, запах нашатырного спирта и болевые раздражители. Кроме того, прослеживалась динамика вызванных потенциалов различных корковых зон. В своей совокупности изменения биоэлектрических показателей давали возможность судить с известной степенью вероятности о локализации действия изучаемого препарата и оценить характер изменений восходящих синхронизирующих и десинхронизирующих влияний.

Дополнительный материал по вопросу о локализации преимущественного действия препарата давало исследование динамики некоторых безусловных рефлексов. Изучались изменения дыхательных и сосудистых реакций, возникающих при исследовании рефлекса Ашнера, при давлении на область бифуркации каротид, при задержке дыхания и холодовом раздражении кожи предплечья. Исследовались также изменения порогов двигательных и вегетативных реакций на электрокожное раздражение пальцев кисти и реакции на запах нашатырного спирта. При оценке изме-

нений безусловных реакций по возможности учитывалось, какие структуры мозга принимают участие в их осуществлении.

Изучение условнорефлекторной деятельности было направлено на разрешение двух вопросов: выяснялось, как изменяется в период действия лекарственных веществ возможность образования новых условных связей и как осуществляются условные рефлексы, ранее выработанные и относительно упроченные. Выработка условных рефлексов производилась в основном с помощью речевого и оборонительного (электрокожного) подкрепления. Использование двух методик давало известную возможность сравнивать влияние изучаемых веществ на рефлексы разного биологического значения. Исследовались различные формы внутреннего торможения, для чего осуществлялась выработка дифференцировок, условного тормоза и образование запаздывающего рефлекса. Изучались также относительно сложные формы замыкательной функции — образование условных рефлексов и дифференцировок на последовательные четырехчленные комплексы раздражителей, выработка цепных двигательных рефлексов, образование избирательного обобщения на раздражители, относящиеся к различным общим понятиям и пр.

Для анализа подвижности нервных процессов прослеживались особенности условных рефлексов при чередовании их с небольшим временным интервалом и оценивалась выраженность последовательного торможения после испытания тормозных условных сигналов. Специально исследовались изменения широты генерализации условных рефлексов. С этой целью после выработки и упрочения условного рефлекса и дифференцировки на тоновые раздражители испытывались вперемежку положительный сигнал и промежуточные по высоте тоны. Промежуточные тоны не подкреплялись. Изучалась еще одна форма иррадиации возбуждения, а именно иррадиация возбуждения на вегетативные центры. С этой целью регистрировались вегетативные реакции, возникающие в процессе выработки и осуществления условных реакций.

Одним из вопросов, специально изучавшихся при исследовании высшей нервной деятельности, был вопрос о том, как изменяется при воздействии нейротропных препаратов способность коры больших полушарий фиксировать следы падающих на нее раздражений, т. е. сохранять вновь образованные условные рефлексы. Для решения этой задачи использовались различные приемы, направленные на изучение состояния кратковременной и долговременной памяти. При этом выяснялись особенности запоминания словесного и наглядного материала. Изменения функции сохранения следов оценивались нами путем сопоставления результатов исследования, проведенного до введения препарата и на высоте его действия.

Известно, что нейротропные препараты даже при однократном их введении могут снизить бредовое напряжение, изменить харак-

тер аффективных и бредовых высказываний. Иначе говоря, они могут повлиять на состояние больных пунктов. Об особенностях этого влияния мы судили по данным клинического наблюдения и результатам повторно проводимых бесед, затрагивающих аффективно значимые темы и темы, связанные с бредом. Дополнительный материал по этому вопросу давал словесный эксперимент, включающий слова аффективно для больного значимые. Во время эксперимента осуществлялась регистрация вегетативных реакций и в некоторых случаях запись электроэнцефалограммы. В тех же условиях, т. е. с регистрацией вегетативных реакций, осуществлялась короткая беседа с больным на волнующие его темы. Иногда об изменениях аффективного состояния можно было судить и по данным условнорефлекторного эксперимента. Так, при усилении бредового напряжения наблюдались колебания длительности латентного периода и величины условных реакций, нарушение дифференцировок, нерегулярное появление условных рефлексов.

Если изучение показателей биоэлектрической активности дает материалы для суждения о влиянии изучаемых препаратов на функциональное состояние подкорковых образований, то данные условнорефлекторного эксперимента в целом характеризуют происходящие в этих условиях изменения кортикальной деятельности. Сопоставление результатов этих аспектов исследования позволяет оценить значение сдвигов функционального состояния подкорковых структур для деятельности коры больших полушарий.

Как указывалось, в программу нашего исследования было включено изучение влияния, оказываемого фармакологическими препаратами на функциональное состояние некоторых анализаторов. Изучались изменения деятельности двигательного и слухового анализаторов. Для оценки состояния двигательного анализатора прослеживались изменения величины условных двигательных реакций, их точность, плавность и скорость. Вырабатывались цепные двигательные рефлексы и осуществлялась переделка двигательных стереотипов. При повторных неврологических осмотрах учитывались изменения сухожильных, периостальных и кожных рефлексов и координации движений. Кроме того, производилось обследование моторики с помощью приемов, используемых в клинике для выявления апраксии. Дополнительные данные об изменениях двигательной сферы давало наблюдение за поведением больного, оценка его активности, живости и выразительности мимики, жестикуляции и интонаций. Синтезируя все полученные факты, мы пытались определить, какое влияние оказывает изучаемый препарат на функциональное состояние двигательного анализатора на уровне кортикальных, мозжечковых и стриопаллидарных систем, а также на уровне моторных центров ствола мозга.

Для изучения изменений в состоянии слухового анализатора исследовались абсолютные пороги слуха и дифференциальные

пороги по частоте и интенсивности, изучалась зависимость абсолютных порогов от длительности звукового сигнала, адаптации слухового прибора к звуковой нагрузке. Чувствительность слуха оценивалась и по данным речевой аудиометрии. Прослеживались также особенности выделения тональных и речевых сигналов из шума. Учитывая сведения о механизме и локализации действия препарата, мы рассчитывали получить в ходе этих исследований материал для суждения о том, как влияет повышение или понижение активности неспецифических систем мозга на различные уровни слухового анализатора.

Как видно из изложенного, в исследовании использовался комплекс различных приемов, направленных на изучение деятельности коры больших полушарий, а также двигательного и слухового анализаторов в условиях изменения активности неспецифических систем мозга.

Работа была осуществлена в 3-й психоневрологической больнице г. Ленинграда. Исследования проводились главным образом на выздоравливающих и на больных, находящихся в ремиссии. Кроме того, специально исследовались больные с такими психопатологическими синдромами, в отношении которых действие определенных препаратов могло быть наиболее демонстративным. Так, исследование антидепрессантов в значительной степени было осуществлено на больных с различными депрессивными синдромами, исследование действия нейролептиков — на больных с различными галлюцинаторно-бредовыми синдромами. Для более полного суждения о влиянии некоторых препаратов на двигательный анализатор исследовались больные, находящиеся в состоянии ступора. При отборе для исследования по возможности исключались больные, ранее лечившиеся изучаемым препаратом, но это условие не всегда было выполнимым.

Изучались следующие препараты: аминазин, амитал-натрий, тофранил, амизил, бемегрид и инсулин. Включение бемегрида и инсулина в число психофармакологических препаратов требует пояснения. Известно, что бемегрид используется в клинической практике как антидот при отравлении барбитуратами для выведения из коматозного или наркотического состояния. Оказалось, что однократное введение бемегрида имеет сильное антидепрессивное действие, в связи с чем и было предпринято его изучение. Инсулин в отличие от психофармакологических препаратов не оказывает непосредственного влияния на центральную нервную систему. Однако в силу наибольшей чувствительности к сахарному голоданию высших отделов центральной нервной системы в процессе развития инсулиновой гипогликемии неизбежно меняется взаимодействие между корой больших полушарий и субкортикальными образованиями и взаимодействие различных уровней мозгового ствола. Учитывая, что главной темой наших очерков является изучение динамики этих взаимоотношений, мы посвятили

одну из глав изложению результатов изучения влияния инсулиновой гипогликемии на головной мозг человека. Все изученные лекарственные препараты применялись в обычных терапевтических дозах и вводились внутримышечно или внутривенно. Действие инсулина изучалось у больных, проходящих курс инсулинотерапии в том периоде лечения, когда возникали первые комы.

Программа исследования, как указывалось, была общей для всех препаратов, однако в отношении некоторых из них она не была полностью осуществлена.

Каждому из изученных препаратов посвящена отдельная глава, в которой дается общая характеристика лекарственного вещества, современные представления о механизме его действия и изложение полученных при его изучении данных. В заключении на основании синтеза литературных данных и материалов собственного исследования формулируется гипотеза о механизме и локализации действия препарата. Для подтверждения этих гипотез используются также результаты собственных экспериментов, проведенных на животных. В последней заключительной части книги сделана попытка использовать полученные результаты для освещения некоторых вопросов нейрофизиологии человека. Здесь суммируются факты, характеризующие влияние разных неспецифических систем на различные формы условнорефлекторной деятельности и функции анализаторов. На основании анализа клинической картины действия препаратов и данных экспериментальных исследований выделяются синдромы своеобразных изменений поведения, формирование которых обусловлено определенными взаимоотношениями активности неспецифических систем мозгового ствола и промежуточного мозга. Высказывается предположение, что эти синдромы отражают этапы становления неспецифических систем в процессе филогенетической эволюции нервной системы.

Мы отдаем себе отчет, что в лучшем случае некоторые из предлагаемых в «Очерках» трактовок и гипотез вызовут возражения, покажутся неоправданными. Возможно, что последующее накопление новых материалов заставит и нас самих отказаться от некоторых предположений или внести в них коррективы. Вместе с тем синтез и осмысление уже полученных фактов являются необходимой предпосылкой дальнейших исследований. Так понимая дело, мы решили высказать свои соображения, надеясь, что независимо от того, будут ли они приняты или отвергнуты, они смогут привлечь внимание исследователей, интересующихся механизмом действия психофармакологических препаратов и фармакологическим анализом взаимодействия коры больших полушарий и глубоких структур головного мозга человека.

Глава 1.

АМИНАЗИН, ИЛИ ХЛОРПРОМАЗИН

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

Аминазин [1] является хлоргидратом N-(3-диметиламинопропил)-2-хлор-фенотиазина. Он был создан Шарпентье (Charpentier) в 1950 г. во Франции и оказался одним из самых активных представителей фенотиазинового ряда. В СССР аминазин был синтезирован М. Н. Щукиной и Н. В. Савицкой. Широкое исследование лекарственных средств этой группы было предпринято после того, как Альперн и Дюкро (Halpern et Ducrot, 1946) открыли противогистаминное действие алкиламинопроизводных фенотиазина. Эти препараты обладают чрезвычайно большим спектром действия и наряду с антигистаминной активностью оказывают комплекс своеобразных влияний на нервную систему. Сопоставление химического строения различных фенотиазиновых препаратов с их фармакологическим действием показало, что этильным производным свойственно в основном противогистаминное действие, а пропильным производным, в том числе аминазину, — действие главным образом на центральную нервную систему.

Своеобразная картина действия этих веществ — глубокое успокоение без утраты сознания, контакта и правильного поведения — привлекли к ним пристальное внимание психиатров. Испытание в психиатрической клинике и клинике неврозов показало высокую эффективность фенотиазиновых производных и особенно аминазина при лечении психического напряжения, состояний страха и тревоги, галлюцинаторных синдромов, острых психозов различного происхождения. Кроме того, помогая преодолеть психомоторное возбуждение, агрессию, негативизм, эти так называемые транквилизирующие, или атарактические, средства делают

---

[1] Синонимы: А-2601, HL-5746, RP-4560, М-В-2378, SKF 2601-А, ампликтин (Аргентина,) винтерамин (Япония), гибанил (Норвегия), гибернал (Швеция), ларгактил (Австрия, Бельгия, Болгария и ряд других стран), мегафен (ГДР, ФРГ, Швеция), невропромазин (Португалия), плегомазин (Венгрия), прозил (Дания), пропафенин (ГДР, ФРГ), торазин (США).

больного более доступным психотерапевтическим воздействиям и облегчают проведение других методов лечения. Клинические данные о значении препаратов фенотиазинового ряда в лечении психических заболеваний обсуждались на многих конференциях, съездах и конгрессах и суммированы в работах Г. К. Тарасова (1956, 1957, 1962), В. Е. Галенко с соавт. (1956), Е. А. Попова и Т. А. Невзоровой (1956), Г. К. Тарасова и Л. П. Демидовой (1958), Н. Н. Тимофеева (1958), С. М. Штейнберга (1958), Т. А. Невзоровой (1959, 1961), М. Я. Серейского с соавт. (1959), А. В. Снежневского (1961, 1962), Т. Я. Хвиливицкого (1961), Ю. А. Александровского с соавт. (1962), Р. А. Наджарова с соавт. (1962), Д. Д. Федотова (1962), Э. Я. Штернберга (1962), Г. А. Авруцкого (1964) и многих других.

Одновременно с клиническим испытанием фенотиазинов чрезвычайно интенсивно велось и экспериментальное их изучение. Общая фармакологическая характеристика аминазина и критический анализ результатов изучения механизмов его действия приведен в обзорных работах Курвуазье с соавторами (Courvoisier et al., 1953), М. Д. Машковского (1955, 1956, 1959), В. И. Буторина (1963), А. В. Вальдмана (1963), М. Я. Михельсона и Е. Л. Щелкунова (1963), Л. Н. Хрулевой (1963), Г. И. Цобкалло (1963), Ф. Швеца (1963), Р. Ю. Ильюченок (1956), Юса (Jus, 1960) и многих других.

Несмотря на большое число исследований, проведенных как на различных животных, так и на людях, единой общепризнанной точки зрения на механизм и локализацию аминазина не существует. Многие исследователи считают, что транквилизирующий эффект аминазина связан с подавлением адренергических структур ретикулярной формации ствола мозга и заднего гипоталамуса (Hiebel et al., 1954; Longo et al., 1954; Rinaldi a. Himwich, 1955a, 1955b; Агафонов, 1956; Dell et al., 1956; Бамбас и др., 1956; Шумилина, 1956; Анохин, 1957, 1959, 1962, 1963, 1964; Bovet et al., 1957; Хананашвили, 1960; Воронин и др., 1960; Трауготт и др., 1961a, 1961б, 1964; Longo, 1962, и др.). Престон (Preston, 1956) предполагает, что аминазин усиливает активность амигдалярного комплекса и в силу существующих между этим комплексом и ретикулярной формацией реципрокных отношений оказывает на нее тормозное влияние. Следовательно, по мысли Престона, снижение активности ретикулярной формации, наступающее в период действия аминазина, является вторичным и не связано с непосредственным влиянием препарата на нейроны ретикулярных структур. Ряд исследователей полагает, что аминазин прежде всего подавляет активность нейронов коры мозга (Cook et al., 1955; Каминский и Савчук, 1956; Kreindler, 1959; Савчук, 1960; Gowdey et al., 1960; Цобкалло и Боллодинский, 1960). Наконец, существует мнение, что эффект аминазина является результатом измененных взаимодействий глубоких структур мозга и коры

больших полушарий (Антер и др., 1958; Бирюков, 1958; Костенецкая, 1958; Купалов, 1958; Воеводина и др., 1959; Кудрявцева, 1959; Муравьева, 1960).

Ни одна из перечисленных гипотез не объясняет всей картины действия аминазина и не может быть принята безоговорочно. По мере того как предпринимались попытки углубить понимание физиологических основ транквилизирующего эффекта аминазина и становились более разнообразными методы экспериментальных исследований, все чаще получались факты, вступающие в противоречие с существующими в настоящее время гипотезами. Анализ физиологических основ комплекса поведенческих реакций, характерных для транквилизирующего действия аминазина, остается заманчивой и актуальной задачей и для дальнейших исследований.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ТИПИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ НА ВВЕДЕНИЕ АМИНАЗИНА

Через несколько минут после внутривенного введения аминазина наступает успокоение, уменьшается двигательная активность и инициатива. Скудеют и теряют выразительность мимические движения, лицо становится гипомимичным, беднеет жестикуляция. Постепенно нарастают безразличие, вялость и малоподвижность, достигающая в дальнейшем полной или почти полной обездвиженности. Несмотря на это, возможность контакта с больным сохраняется, его ответы остаются правильными, адекватными, ориентировка в окружающем не утрачивается. Такой комплекс изменений психических функций — душевный покой, бесстрастие, обездвиженность при ясном сознании — был назван нейролептическим эффектом. Позже в клинической литературе эти состояния были обозначены так же, как атараксия, транквилизация.

За внешне, казалось бы, однородной картиной нейроплегического эффекта можно усмотреть различные по характеру синдромы.

Состояние эмоциональной индифферентности. Эти состояния особенно заметны у больных, аффективно напряженных и беспокойных. Через несколько минут после внутривенного введения аминазина наступает успокоение, исчезают взволнованность, чувство внутренней тревоги и беспокойства, страха и напряжения, смягчается подозрительность, гневливость и озлобление, утрачивают яркость галлюцинаторные переживания. Постепенно состояние душевного успокоения сменяется сначала невозмутимостью, а затем полным бесстрастием и внутренней опустошенностью. Одновременно с этим нарастает вялость и малоподвижность, которая связана не столько с атонией или скованностью, сколько с утратой двигательной инициативы. Движения, осуще-

ствляемые по инструкции, при этих состояниях не затруднены. Описывая эти состояния, больные подчеркивают появившееся безразличие, равнодушие, утрату инициативы и интереса. Эти состояния субъективно неприятны, тяжелы. Больные чувствуют себя как бы отрешенными, отгороженными от окружающего. Несмотря на эмоциональную индифферентность, и вид больных, и их рассказ о своем состоянии указывают на наличие какой-то своеобразной, неглубокой, равномерной, все охватывающей подавленности.

Состояние двигательного оцепенения. После введения аминазина двигательная активность постепенно стихает и сменяется вялостью, малоподвижностью. Больные отмечают утрату инициативы, нежелание двигаться. Нарастая, это состояние может смениться полной обездвиженностью. Поза становится расслабленной, тонус мышц резко падает, глаза закрыты, лицо гипомимично. Реакции на окружающее отсутствуют или почти отсутствуют, больные не меняют позы, отвечают тихо, монотонно. Они не оценивают своего состояния как дремоту или сон, сознание их ясно, и они правильно, иногда даже с некоторым недоумением или испугом говорят о своем состоянии, как о чем-то для них непонятном, необычном. Больные жалуются на тяжесть в конечностях, на то, что «их притягивает к кровати», что у «них нет сил двигаться». Движения по инструкции для них трудны. Они предпочитают описать словами, какое движение им следует сделать, чем осуществить его на деле. Иногда состояния двигательного оцепенения сопровождаются преходящей дисфонией, затруднением глотания.

Состояние дремоты и аминазинового сна. При состояниях дремоты полной обездвиженности нет. Больные жалуются на сонливость и желание спать. Иногда они шевелятся, меняют позу, зевают, при действии случайных раздражителей открывают глаза, задают вопросы. Это состояние не остается одинаковым на протяжении сколько-нибудь длительного времени — оно то углубляется и больше походит на сон, то дремота рассеивается и сохраняется лишь своеобразное двигательное оцепенение. Если наступает аминазиновый сон, то обездвиженность нарастает, дыхание становится ровным, глубоким. Однако даже больные, которые производят впечатление глубоко спящих и не реагируют на болевое раздражение, обычно отвечают на обращение, и с ними удается провести беседу. Иногда могут отсутствовать реакции на первый вопрос, на первое обращение. Эти реакции могут появляться при повторном обращении, при повторном предъявлении вопроса. При этом постепенно ответы даются все быстрее, голос становится громче. Позже изменяется и общее поведение больного — он начинает шевелиться, принимает более удобную позу, открывает глаза. Следует подчеркнуть, что повторное применение болевых раздражений подобного пробуждающего действия не оказывает.

Постепенное улучшение ответных реакций чаще всего наблюдается тогда, когда исследование проводится на фоне глубокой дремоты или сна. Примечательно, однако, что полноценные ответы могут быть у них получены и «с места». Несмотря на то что они отвечают медленно, шепотом, не открывая глаза и не двигаясь, качество ответов бывает высоким. И лишь иногда на короткое время глубина сна резко возрастает и больные перестают реагировать на обращение и вопросы.

Таким образом, всем возникающим после введения аминазина состояниям — и состоянию эмоциональной индифферентности, и состоянию двигательного оцепенения, и состоянию дремоты и сна — свойственна сохранность относительно сложных форм психической деятельности. Это своеобразное сочетание подметили Делей, Деникер и Харль (Delay et al., 1952), которые впервые описали клиническую картину аминазинового синдрома и подчеркнули, что утрата инициативы и задержка реакций на внешние раздражители не сопровождается в этих случаях снижением интеллектуальных функций и нарушением сознания.

БЕЗУСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ И ВЕГЕТАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Установлено, что прямое действие аминазина на центры вегетативной нервной системы (введение раствора аминазина в желудочки и цистерны мозга, а также аппликация его на дно четвертого желудочка) неизменно вызывает угнетение дыхания, падение артериального давления, гипотермию (Cathala, Pocidalo, 1952; Dasgupta, Werner, 1954; Donnet et al., 1954; Tangri, Bhargava, 1960; Schmitt, Schmitt, 1961). При местном воздействии аминазина на вегетативные центры подавляются также рефлекторные сосудистые реакции, обычно наступающие при болевых раздражениях периферических нервов и при сдавлении каротид, и прессорные реакции на электрическое раздражение гипоталамуса и ретикулярной формации продолговатого мозга. Эти эффекты не связаны с периферическим действием аминазина. Дасгупта и Вернер (Dasgupta, Werner, 1954) наблюдали угнетение каротидных рефлексов при интрацистернальном введении таких доз препарата, которые не влияли на прессорные реакции периферического генеза. Броди и его сотрудники (Brodie et al., 1959; Bogdanski et al., 1961) показали, что ряд вегетативных симптомов (расслабление третьего века, миоз, брадикардия) возникают при введении в желудочки мозга малых доз аминазина, не эффективных при введении их в вену. С действием аминазина на центры вегетативной нервной системы связывают и его противорвотное действие (Kent et al., 1954; Amols, Merritt, 1955; Иванова, 1959; Машковский, 1959).

Проведенные нами исследования (Трауготт и Балонов, 1958; Трауготт и др., 1961а, 1961б) показали, что внутривенное введение 25—75 мг аминазина вызывает у человека ряд последовательно развивающихся изменений безусловных сосудистых и

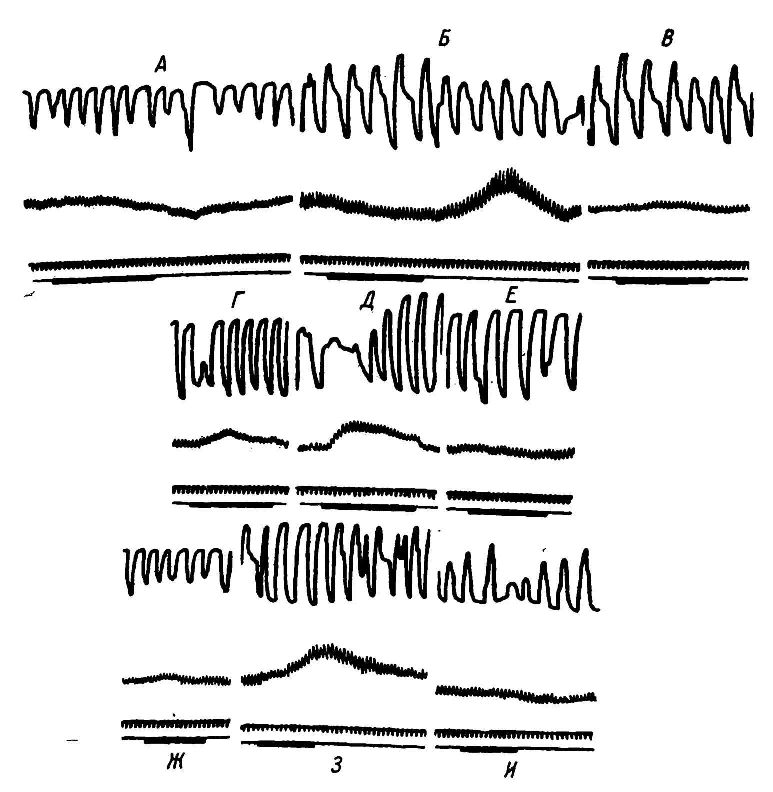


Рис. 1. Изменения безусловных рефлексов в период действия аминазина.

А, Г — синокаротидный рефлекс до введения препарата; *Б, Д* — тот же рефлекс во время аффективного возбуждения; *В, Е* — тот же рефлекс в период аминазинового сна; *Ж* — реакция на запах нашатырного спирта до введения аминазина; *З* — та же реакция во время аффективного возбуждения; *И* — та же реакция во время дремоты. *Сверху вниз*: запись дыхательных движений, сосудистая кривая, отметка времени (1 в сек.), отметка действия раздражителя.

дыхательных реакций. Вся гамма этих изменений, обычно достаточно четко прослеживаемая в каждом опыте, представлена на рис. 1. Первой возникала фаза кратковременного усиления сосудистых реакций, причем сначала резко возрастала интенсивность прессорных компонентов этих реакций. В дальнейшем наступала фаза ослабления и полного исчезновения сосудистых реакций.

Вначале становились все менее выраженными прессорные компоненты реакций и одновременно нарастала интенсивность депрессорных компонентов. Одним из первых признаков этой фазы была также нарастающая истощаемость сосудистых реакций. Если до введения аминазина повторное испытание раздражителей с интервалом 1½—2 мин. существенно не влияло на интенсивность и характер реакций, то теперь каждое последующее при-

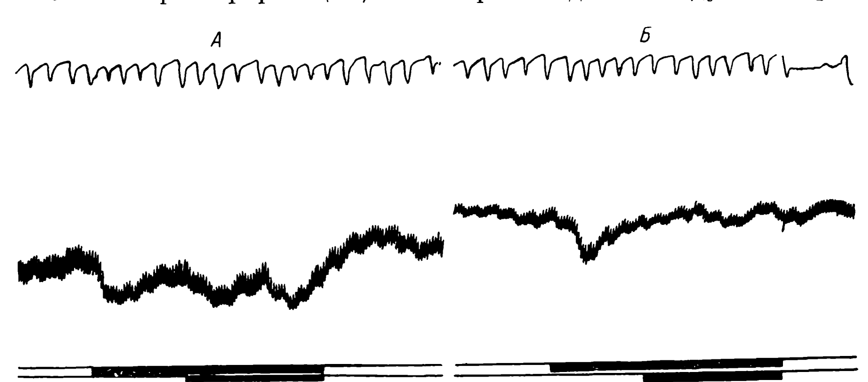


Рис. 2. Изменения условных и безусловных вегетативных рефлексов в период действия аминазина.

А — условный и безусловный синокаротидный рефлекс до введения препарата; *Б* — то же после введения. *Сверху вниз*: запись дыхательных движений, сосудистая кривая, отметка условного раздражителя, отметка безусловного раздражителя, отметка времени (1 в сек.).

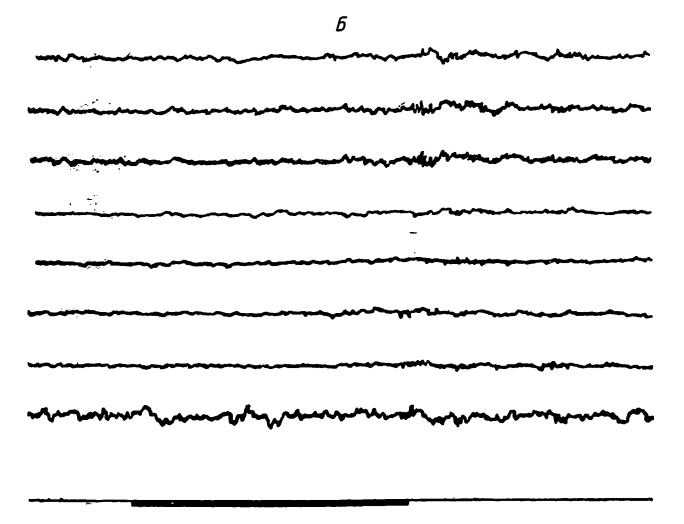
менение раздражителя вело к неуклонному уменьшению интенсивности реакций или даже ее исчезновению.

Фаза усиления сосудистых реакций чаще всего наблюдалась еще до появления клинических признаков действия препарата и в начальном периоде оцепенения и дремоты и обычно отсутствовала в периоде аминазинового сна. Фаза ослабления реакций наблюдалась в период дремоты и главным образом в период сна. Хотя глубина подавления сосудистых реакций пропорциональна выраженности эффекта действия аминазина, однако изменения реакций наблюдались и в случаях, когда введение препарата не вызывало каких-нибудь перемен в состоянии больного.

Наступающие под влиянием аминазина изменения прослеживались на различных сосудистых рефлексах неодинаково часто. Фаза усиления реакций наблюдалась редко и была слабо выражена на сосудистых рефлексах, связанных с холодовым раздражением, наложением на плечо жгута, вызывающего венозный застой, а также сосудистых реакциях, сопутствующих пассивным движениям. Но эта фаза неизменно возникала и была резко выражена при испытании рефлекса на сдавление каротид, а также

задержек дыхания или небольшого уменьшения амплитуд дыхательных движений. Позже дыхательные реакции исчезали вовсе.

При исследовании оборонительных рефлексов, связанных с электрокожным раздражением, выяснилось, что различные компоненты безусловных рефлексов также угнетаются аминазином неодновременно и не в одинаковой степени. Глубже всего подавляются сосудистые реакции, менее резко — дыхательные реак-



ных реакций в период действия аминазина.

ния. Отведения: *ПМ* — премоторно-моторные, *МТ* — моторно-теменные, вое полушарие, *нижние 4* — правое полушарие. *Снизу* — отметка раздражителя.

ции и еще меньше — безусловные двигательные реакции. Интересно, что пороги отчета о действии тока сколько-нибудь заметных изменений не претерпевают.

Таким образом, чем более кортикализованы реакции, тем в меньшей степени они испытывают угнетающее действие аминазина. Изучение судьбы различных компонентов других безусловных вегетативных рефлексов также показало, что под влиянием аминазина прежде всего исчезали сердечно-сосудистые реакции; дыхательные же реакции подавлялись реже и не столь резко.

Динамика условных вегетативных рефлексов[2] повторяет ход изменения безусловных рефлексов. Здесь также удавалось про-

[2] В этих исследованиях прослеживалась динамика реакций на условные натуральные раздражители: демонстрация флакона с нашатырным спиртом,

реакций на запах нашатырного спирта и на задержку дыхания.

Угнетение различных сосудистых рефлексов под влиянием аминазина происходило неодновременно. Раньше других (еще в период дремоты) исчезали реакции на наложение жгута, на болевую стимуляцию, на пассивные движения и на холодовое раздражение. Значительно позже подавлялись рефлексы на сдав-

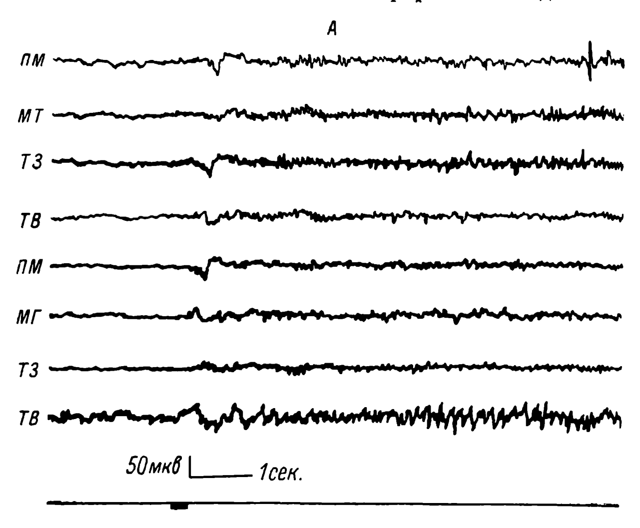


Рис. 3. Изменения условных и безуслов-

А — условная реакция на запах нашатырного спирта; Б — безусловная реак
ТЗ — теменно-затылочные, ТВ — теменно-височные. *Верхние 4 кривые* — ле

ление каротид и сосудистые реакции на задержку дыхания и на запах нашатырного спирта. Эти реакции в большинстве исследований исчезали только в периоде аминазинового сна.

Сходные изменения претерпевали под влиянием аминазина и дыхательные реакции. В начальных периодах действия препарата они также усиливались, делались более разнообразными и часто проявлялись возбуждением и учащением дыхания или длительной задержкой и сильной аритмией дыхания с неправильной сменой учащенных и замедленных дыхательных движений, самых разнообразных по амплитуде. В дальнейшем применявшиеся раздражители все реже вызывали учащение дыхательных движений и увеличение их амплитуд. Преобладающими постепенно становились реакции в виде кратковременных и слабо выраженных

реакций на запах нашатырного спирта и на задержку дыхания.

Угнетение различных сосудистых рефлексов под влиянием аминазина происходило неодновременно. Раньше других (еще в период дремоты) исчезали реакции на наложение жгута, на болевую стимуляцию, на пассивные движения и на холодовое раздражение. Значительно позже подавлялись рефлексы на сдав-

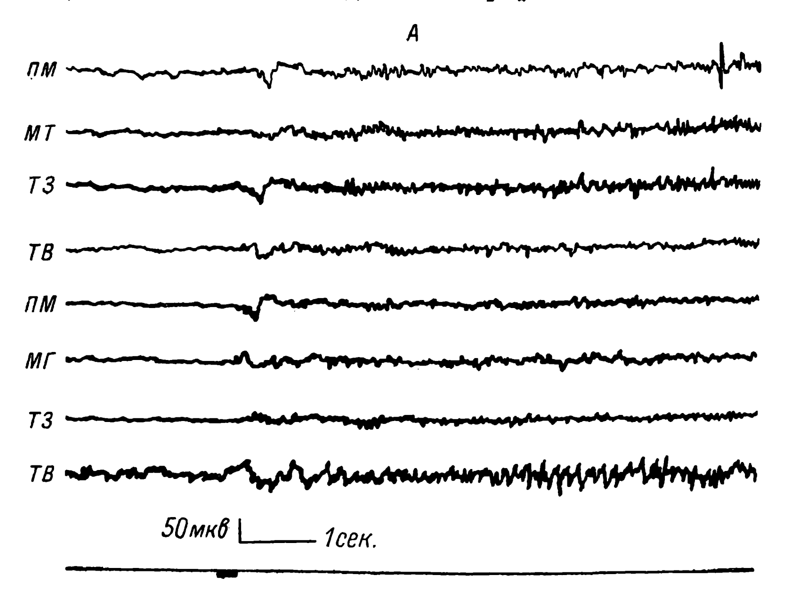


Рис. 3. Изменения условных и безуслов-

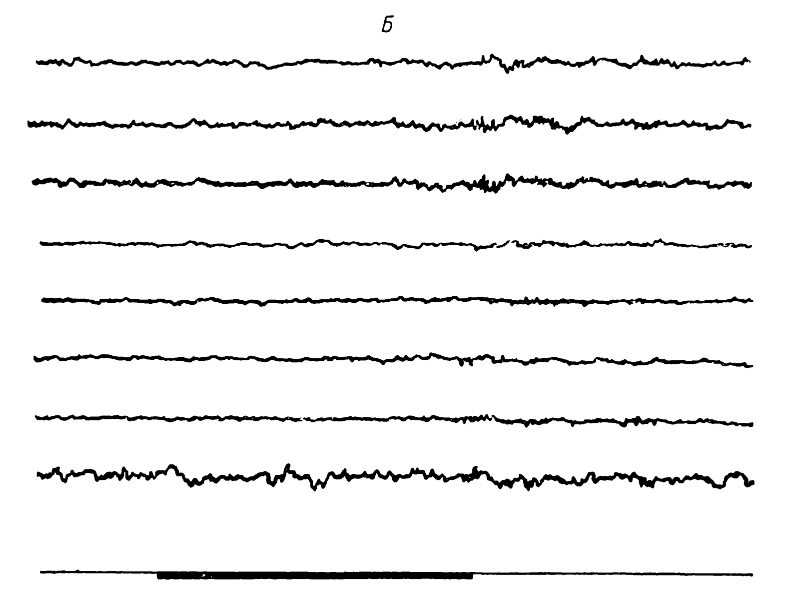
А — условная реакция на запах нашатырного спирта; *Б* — безусловная реак
ТЗ — теменно-затылочные, *ТВ* — теменно-височные. *Верхние 4 кривые* — ле

ление каротид и сосудистые реакции на задержку дыхания и на запах нашатырного спирта. Эти реакции в большинстве исследований исчезали только в периоде аминазинового сна.

Сходные изменения претерпевали под влиянием аминазина и дыхательные реакции. В начальных периодах действия препарата они также усиливались, делались более разнообразными и часто проявлялись возбуждением и учащением дыхания или длительной задержкой и сильной аритмией дыхания с неправильной сменой учащенных и замедленных дыхательных движений, самых разнообразных по амплитуде. В дальнейшем применявшиеся раздражители все реже вызывали учащение дыхательных движений и увеличение их амплитуд. Преобладающими постепенно становились реакции в виде кратковременных и слабо выраженных

задержек дыхания или небольшого уменьшения амплитуд дыхательных движений. Позже дыхательные реакции исчезали вовсе.

При исследовании оборонительных рефлексов, связанных с электрокожным раздражением, выяснилось, что различные компоненты безусловных рефлексов также угнетаются аминазином неодновременно и не в одинаковой степени. Глубже всего подавляются сосудистые реакции, менее резко — дыхательные реак-



ных реакций в период действия аминазина.

ция. Отведения: *ПМ* — премоторно-моторные, *МТ* — моторно-теменные, вое полушарие, *нижние 4* — правое полушарие. *Снизу* — отметка раздражителя.

ции и еще меньше — безусловные двигательные реакции. Интересно, что пороги отчета о действии тока сколько-нибудь заметных изменений не претерпевают.

Таким образом, чем более кортикализованы реакции, тем в меньшей степени они испытывают угнетающее действие аминазина. Изучение судьбы различных компонентов других безусловных вегетативных рефлексов также показало, что под влиянием аминазина прежде всего исчезали сердечно-сосудистые реакции; дыхательные же реакции подавлялись реже и не столь резко.

Динамика условных вегетативных рефлексов [2] повторяет ход изменения безусловных рефлексов. Здесь также удавалось про-

[2] В этих исследованиях прослеживалась динамика реакций на условные натуральные раздражители: демонстрация флакона с нашатырным спиртом,

следить скоропреходящую фазу усиления сосудистых и дыхательных реакций и последующую фазу их угнетения. Последовательность угнетения условных реакций определялась последовательностью затормаживания безусловных рефлексов. В соответствии с этим условные реакции на сдавление каротид, а также условные реакции, связанные с запахом нашатырного спирта, сохранялись и тогда, когда исчезали не только условные, но и безусловные реакции на холодовое раздражение, на наложение жгута и на электрокожное раздражение. Обычно условные реакции исчезали раньше соответствующих безусловных, но иногда условные реакции сохранялись дольше безусловных, на основе которых они были образованы (рис. 2). Сохранность условных реакций при подавлении безусловных четко выявляется и при изучении условнорефлекторных изменений электрической активности мозга. Так, во время действия аминазина условный раздражитель, сигнализирующий запах нашатырного спирта, продолжает вызывать реакцию в виде увеличения амплитуд ЭЭГ и появления медленных волн, в то время как само безусловное раздражение оказывается неэффективным и не изменяет картины ЭЭГ (рис. 3).

В период действия аминазина (как во время дремоты, так и во время аминазинового сна) глубина угнетения безусловных и условных вегетативных реакций не оставалась постоянной и периодически колебалась. Время от времени безусловные рефлексы, уже казалось бы исчезнувшие, восстанавливались, а затем снова исчезали. Эти колебания в большей мере касались безусловных рефлексов. Так, в периоды, когда безусловные рефлексы на время исчезали, условные рефлексы могли сохраняться. В некоторых исследованиях удавалось проследить, что в период окончания действия аминазина раньше восстанавливаются условные вегетативные реакции и позже — безусловные.

При изучении влияния аминазина на условные и безусловные сосудистые реакции, естественно, возникал вопрос, не связано ли подавление этих реакций с падением вазомоторной активности периферических сосудов. Однако оказалось, что в период действия аминазина, когда сосудистые реакции на самые разнообразные раздражения отсутствуют, внутрикожное введение 0.1 мл раствора адреналина 1 : 1000 вызывает такую же или даже более яркую местную сосудистую реакцию, чем та же адреналиновая проба до введения аминазина (Трауготт и др., 1961а). Таким образом, аминазин, подавляя центральную регуляцию сосудистой системы, может не влиять или даже усиливать чувствительность периферических сосудов к адреналину.

наложение жгута, предшествующее его стягиванию, укладывание пальцев испытуемого на пластинку с электродами и пр.

УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Влияние аминазина на ранее выработанные условные рефлексы

Своеобразие клинической картины аминазинового синдрома наводило на мысль о том, что аминазин оказывает неодинаковое влияние на различные формы условнорефлекторной деятельности и что это различие, вероятно, в значительной мере зависит от характера подкрепления, на основе которого условные рефлексы образованы. Известно, например, что аминазин подавляет оборонительные тенденции поведения — страх, тревогу, подозрительность, агрессию — и значительно меньше влияет на пищевую деятельность и сексуальное поведение.

Клинические наблюдения, свидетельствующие о различной судьбе условных рефлексов, связанных с разным подкреплением, нашли подтверждение в экспериментальных исследованиях, проведенных на животных.[3] Наиболее яркие факты были получены в лаборатории П. К. Анохина (Шумилина, 1956; Анохин, 1957, 1959, 1962; Гавличек, 1959; Зачиняева, 1959; Макаров, 1960). В этих исследованиях с помощью разнообразных методических приемов было установлено, что аминазин блокирует реакцию десинхронизации и двигательные реакции, обычно возникающие при предъявлении условного сигнала оборонительного подкрепления, но не подавляет ни биоэлектрических изменений, ни двигательных реакций, связанных с условным сигналом пищевого подкрепления. Пищевые рефлексы становятся более адекватными сигнальному значению раздражителей (Шумилина, 1956; Гвишиани, 1959; Jus, 1960), сохраняются пищевые реакции на сложный стереотип раздражителей (Бамбас и др., 1956), улучшается дифференцировка условных пищевых рефлексов и возможно образование новых пищевых рефлексов (Цобкалло, 1963).

Неодинаковое влияние аминазина на условные рефлексы, связанные с различным подкреплением, было установлено и в экспериментах, проведенных на людях. В наших исследованиях (Трауготт и Балонов, 1957, 1958; Трауготт и др., 1961а, 1961б, 1964) с помощью речевого и оборонительного (электрокожного) подкрепления, а также с помощью предварительной словесной инструкции вырабатывалась система условных рефлексов, причем условный сигнал и двигательная реакция каждого из рефлексов были различными. После того как условные рефлексы были упрочены, внутривенно вводился аминазин и на протяжении 2—6 час.

---

[3] Изучению действия аминазина на условнорефлекторную деятельность посвящено огромное количество исследований, суммированных в работах Хэрца (Herz, 1960), Дьюса и Морзе (Dews, Morse, 1961), Л. Н. Хрулевой (1963), Г. И. Цобкалло (1963), Р. Ю. Ильюченок (1965).

повторно, без подкрепления, испытывалось действие каждого условного раздражителя.

Проведенное таким образом изучение условнорефлекторной деятельности показало, что на каком бы подкреплении ни была образована условная связь, она сохранялась и в состоянии обездвиженности, и в дремоте, и во сне. Даже в состоянии глубокого сна, оставаясь неподвижными и часто не открывая глаз, больные обычно правильно реагировали на условные сигналы. Сохранялись и условные оборонительные реакции, несмотря на то что порог

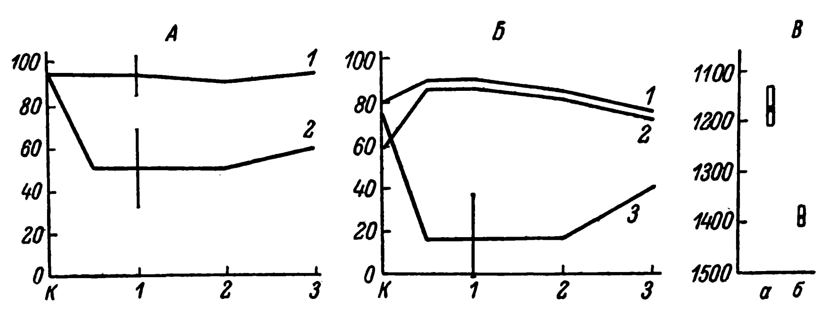


Рис. 4. Изменения двигательных условных рефлексов в период действия аминазина.*

А — %- сохраненных положительных условных реакций, выработанных на речевом (*1*) и оборонительном (*2*) подкреплении; *Б* — % сохраненных тормозных условных реакций: дифференцировок (*1*), условного тормоза (*2*), запаздывающих рефлексов (*3*); *по вертикали*—% сохраненных реакций, *по горизонтали* — время (в час.) после введения аминазина; *К* — контрольные исследования. *В* — генерализация условных рефлексов до введения аминазина (*а*) и после его введения (*б*); условный раздражитель — тон 1500 гц, дифференцировочный — 400 гц; *по вертикали* — частота тона в гц.

безусловных двигательных и вегетативных реакций на электрокожное раздражение резко повышался, а сами безусловные реакции становились менее выраженными. Однако примерно в 30% опытов условные оборонительные реакции становились нестойкими, тогда как условные реакции, образованные с помощью предварительной словесной инструкции или речевого подкрепления, оставались такими же стойкими, как и до введения аминазина (рис. 4, *А*). Это отличие в судьбе условных рефлексов, связанных с разным подкреплением, и избирательное угнетение условных оборонительных реакций является статистически высоко достоверным.

Вместе с тем условные рефлексы претерпевают в период действия аминазина весьма существенные изменения. Во-первых,

* На этом и последующих рисунках кривые построены по средним данным; вертикальные линии — квадратичная ошибка. Кривые, построенные по результатам отдельных опытов, указаны в подписях к рисункам. На диаграммах зачерненная часть столбиков — $\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$, светлая часть — квадратичное отклонение.

наступает сужение генерализации условных рефлексов. После введения аминазина условная реакция становится менее обобщенной и появляется лишь при испытании тонов, значительно более близких к подкрепляемому (рис. 4, *В*). Во-вторых, в период действия аминазина оказывается значительно менее выраженными или исчезают вовсе вегетативные компоненты условных рефлексов. Условный сигнал, который обычно вызывал и двигательную, и дыхательную, и сосудистую реакции, после введения аминазина

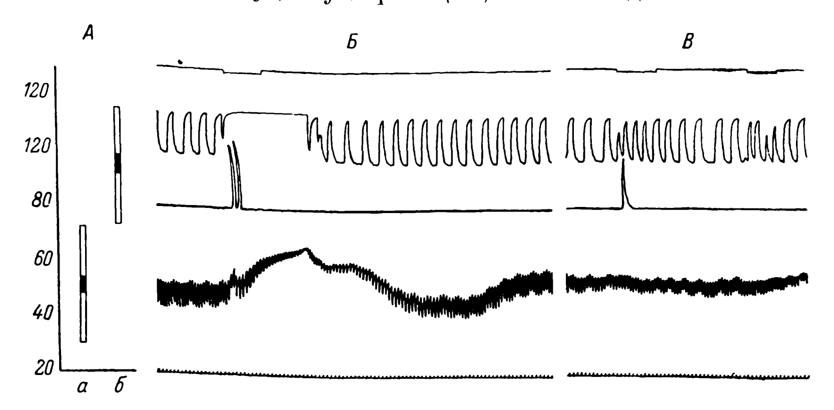


Рис. 5. Изменения условных оборонительных рефлексов в период действия аминазина..

А — пороги двигательных реакций на электрокожное раздражение до (*а*) и после (*б*) введения аминазина; *по вертикали* — пороги двигательных реакций в вольтах. *Б* — условный оборонительный рефлекс до введения аминазина. *В* — то же после введения. *Сверху вниз*: отметка условного раздражителя, запись дыхательных движений, запись двигательной реакции, сосудистая кривая, отметка времени (1 в сек.).

вызывает только двигательную реакцию; вегетативные реакции в ответ на условный раздражитель теперь не возникают (рис. 5).

В специальной серии исследований во время образования условных двигательных рефлексов регистрировалась электроэнцефалограмма. Было установлено, что в период действия аминазина условные сигналы не вызывали угнетения альфа-ритма, что обычно имело место в исследованиях, осуществленных до введения препарата.

Аминазин оказывает неодинаковое влияние на различные формы тормозных условных рефлексов. В период действия препарата сохраняются ранее выработанные на речевом подкреплении дифференцировки и условный тормоз. Более того, если раньше дифференцирование было непостоянным, а образование условного тормоза не удавалось или сопровождалось появлением условного рефлекса второго порядка, то под влиянием аминазина отмечалось отчетливое усиление этих форм активного коркового торможения. Дифференцировки и условный тормоз становились проч-

ными, исчезал условный рефлекс второго порядка. В то же время следовые и запаздывающие рефлексы, выработанные при 20-секундном отставлении, под влиянием аминазина нарушались, недеятельная их фаза то укорачивалась, то удлинялась, и время отставления становилось крайне непостоянным (рис. 4, *Б*).

В период действия аминазина сохранялись условные рефлексы, сложные по своей замыкательной структуре. Нами прослеживалось влияние, оказываемое аминазином на выработанные до его введения с помощью речевого подкрепления условные рефлексы и дифференцировки на две серии рисунков, относящихся к разным понятиям, — например, серия животных и серия растений. Рефлексы и дифференцировки считались выработанными, когда больные адекватно реагировали на первое предъявление каждого нового рисунка. Оказалось, что и в дремоте, и разбуженные во время аминазинового сна больные правильно реагируют на каждый условный раздражитель, хотя им предъявлялись изображения ранее не показанных животных и растений, причем рисунки были иными по окраске, размеру и т. п. Известно, что образование и осуществление подобных условных рефлексов связано с относительно сложными формами системной деятельности коры больших полушарий. Следовательно, под влиянием применявшихся нами доз аминазина угнетение этой системной деятельности не наступало, лежащая в ее основе элективная иррадиация нервных процессов осуществлялась беспрепятственно и могла даже облегчаться. Так, тревожные больные, которые в обычном состоянии не справлялись с подобными заданиями, часто безошибочно выполняли их в период дремоты и сна. И только через 2—6 час., когда действие препарата проходило, эти условные рефлексы снова нарушались. На сохранность системной деятельности коры мозга указывало также высокое качество ответных реакций в словесном эксперименте, проводимом во время аминазиновой дремоты или сна.

После введения аминазина сохранялись и условные рефлексы, сложные по своей эффекторной структуре. Вырабатывались два цепных условных рефлекса — один в виде последовательных движений (нажимания на баллон) 2-м, 3-м и 4-м пальцами и другой в виде нажима теми же пальцами, но в обратном порядке. Очередность движений не нарушалась и в период действия аминазина, хотя характер движений и становился иным.

Таким образом, в любом из состояний, возникающих после введения аминазина (и в состоянии оцепенения, и во время дремоты, и во сне), в общем возможно функционирование ранее образованных условных связей — положительных и тормозных, элементарных и относительно сложных. Однако осуществление этих условных рефлексов характеризуется рядом особенностей: во-первых, среди положительных рефлексов избирательно подавляются условные оборонительные рефлексы; во-вторых, среди различ-

ных видов активного коркового торможения избирательно нарушается запаздывающее торможение; в-третьих, резко суживается генерализация условных рефлексов; в-четвертых, подавляются вегетативные компоненты условных рефлексов и сопутствующие изменения электроэнцефалограммы. Сопоставляя последние два факта с сохранностью относительно сложных форм условнореф-

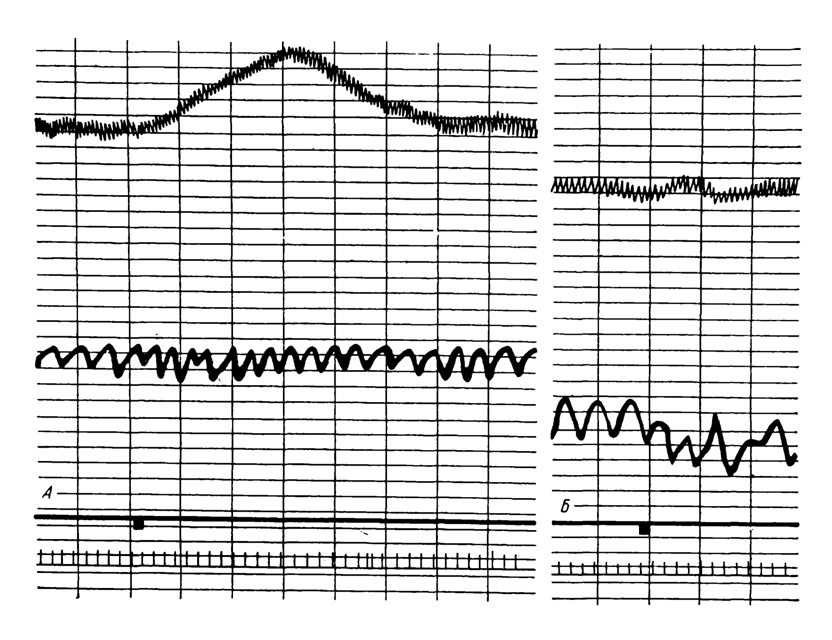


Рис. 6. **Изменения реакций на аффективно значимые словесные раздражения в период действия аминазина.**

А — реакция до введения аминазина; Б — то же после введения. *Сверху вниз*: сосудистая кривая, запись дыхательных движений, отметка раздражителя, отметка времени (1 в сек.).

лекторной деятельности, можно утверждать, что аминазин, не влияя на системную иррадиацию возбуждения, сильно уменьшает статическую диффузную его иррадиацию и затрудняет распространение возбуждения на вегетативные центры.

В процессе изучения действия аминазина на условнорефлекторную деятельность были получены факты, характеризующие влияние препарата на больные пункты коры больших полушарий. Известно, что усиление активности больных пунктов, вызванное адресующимися к ним словесными раздражителями, сопровождается появлением выраженных мимических и вегетативных, особенно сердечно-сосудистых реакций и вызывает различные по глубине

преходящие угнетения кортикальной деятельности.[4] Проведенное Н. Н. Трауготт и Л. Я. Балоновым (1958) исследование показало, что в период действия аминазина влияние больных пунктов на кортикальную деятельность становится иным. Во-первых, бледнеют и делаются менее выраженными мимические и вегетативные реакции, возникающие при действии раздражителей, адресующих к больным пунктам. Если короткая беседа о галлюцинаторных и бредовых переживаниях ранее вызывала выраженные дыхательные и сосудистые реакции в виде длительных изменений глубины и ритма дыхания, учащения сердечных сокращений, изменения амплитуды пульсовых волн и повторных подъемов артериального давления, то после введения аминазина эти реакции, хотя и возникали, но оказывались гораздо менее выраженными и длительными (рис. 6). Во-вторых, становилось менее выраженным тормозное влияние больных пунктов на условнорефлекторную деятельность. Если в обычном состоянии после беседы о бредовых и галлюцинаторных переживаниях удлинялся латентный период условных реакций, уменьшалась их величина, если условные рефлексы становились нестойкими или даже на время исчезали вовсе и срывались дифференцировки. то после введения аминазина подобный эффект беседы оказывался значительно менее выраженным. При проведении словесного эксперимента ослабевало тормозное последействие от применения слов, адресующихся к больным пунктам, и уменьшалось количество слов, вызывающих ответы, связанные с бредом и галлюцинациями.

Таким образом, аминазин снижает активность и доминантность больных пунктов коры мозга, подавляет их вегетативные компоненты и ослабляет их тормозное влияние на деятельность не связанных с ними кортикальных систем. Можно думать, что это определяется преимущественным угнетением системы безусловных оборонительных рефлексов, принимающих существенное участие в формировании и деятельности больных пунктов коры больших полушарий.

Состояние замыкательной фукции коры мозга

Проведенные нами исследования (Трауготт и др., 1961а, 1961б, 1964) показали, что во время действия аминазина в период двигательного оцепенения, дремоты и сна, образование новых двигательных условных рефлексов с помощью предварительной словесной инструкции и речевого подкрепления не было затруднено, а сами условные реакции оказывались достаточно стойкими. Образование условных рефлексов и дифференцировок было возможно даже тогда, когда больной казался глубоко спящим,

[4] Обзор работ по физиологии больных пунктов коры больших полушарий приведен в статье Н. Н. Трауготт, Л. Я. Балонова и А. Е. Личко (1955).

хотя в этих случаях выработка их могла быть замедленной. В то же время, независимо от состояния больного, образование условных реакций на основе оборонительного (электрокожного) подкрепления, как правило, не удавалось. Лишь иногда при действии условного сигнала оборонительного подкрепления больные взглядывали в сторону электродов или даже говорили о токе, однако руки с электродов не снимали.

Таким образом, в период действия аминазина замыкание новых положительных и тормозных связей возможно. Замыкательная функция коры мозга подавлена лишь в отношении условных рефлексов, связанных с оборонительным подкреплением. Вместе с тем, прослеживая динамику выработанных в этом периоде условных рефлексов, мы столкнулись с неожиданным и чрезвычайно любопытным фактом. Оказалось, что условные рефлексы и дифференцировки, образованные в период действия аминазина, плохо сохраняются, их не удается выявить при испытании условных раздражителей спустя 2—6 час.

Для более подробного изучения этого явления были проведены специальные исследования. До введения аминазина с помощью речевого подкрепления вырабатывался условный рефлекс, который испытывался 10—15 раз, и дифференцировка к нему; проводился словесный эксперимент, включавший 15—20 слов-раздражителей; демонстрировались 5—7 сюжетных картинок, каждую из которых больной молча рассматривал в течение 15 сек. Далее, после введения препарата, на другой раздражитель вырабатывалась новая условная реакция в виде другого движения, которая также испытывалась 10—15 раз, и дифференцировка к ней; также проводился словесный эксперимент с новыми 15—20 словами-раздражителями и демонстрировались 5—7 других сюжетных картинок. Через 2—6 час., т. е. после того как оканчивалось действие аминазина, испытывались без подкрепления раздражители, на которые до введения аминазина и в период его действия вырабатывались условные реакции. Кроме того, больного опрашивали какие сигналы он слышал, какие движения и в каких случаях он должен был производить, какие картинки ему были показаны. Ему предлагали найти показанные рисунки среди многих других, опознать применявшиеся в период действия аминазина звуковые сигналы среди ряда демонстрируемых различных звуковых раздражителей. В заключение проводился словесный эксперимент, состоявший из ранее применявшихся слов-раздражителей, причем больного просили отвечать теми же словами, которыми он отвечал раньше.

Этими исследованиями было установлено, что условные реакции, образованные до введения аминазина, равно как и результаты других экспериментов, проведенных в это время, могли быть без труда и достаточно полно воспроизведены спустя 2—6 час. Больные адекватно реагировали на условные сигналы, правильно

воспроизводили большинство или даже все ответы, данные в словесном эксперименте, и обычно правильно рассказывали о показанных им сюжетных картинках. В отличие от этого воспроизведение результатов экспериментов, проведенных в период действия аминазина, всегда резко страдало и оказывалось очень неполным (рис. 7). Иначе говоря, было установлено наличие острой амнезии на период действия аминазина.

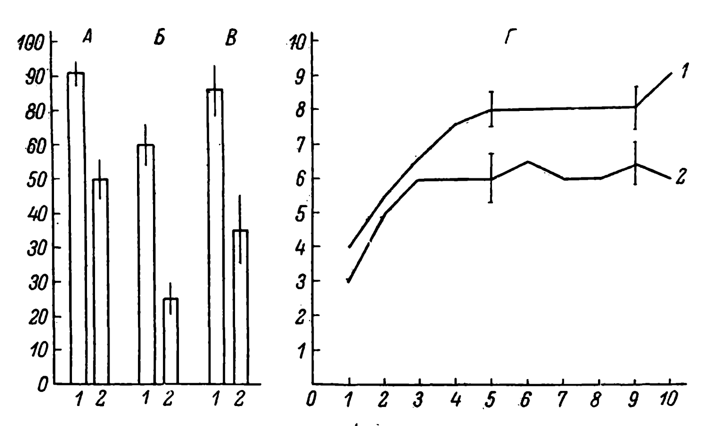


Рис. 7. Изменения долговременной (*А*, *Б*, *В*) и кратковременной (*Г*) памяти в период действия аминазина.

А — количество правильно воспроизведенных ответов через 2—6 час. после словесного эксперимента, проведенного до введения аминазина (*1*) и после его введения (*2*); *Б* — количество сюжетных картинок, которые могут быть описаны через 2—6 час. после предъявления до введения аминазина (*1*) и после его введения (*2*); *В* — количество сохраненных условных двигательных реакций, выработанных до введения аминазина (*1*) и после его введения (*2*). *По вертикали* — % правильных реакций. *Г* — кривая заучивания ряда слов до (*1*) и после (*2*) введения аминазина; *по вертикали* — количество заученных слов; *по горизонтали* — число повторений словесного ряда.

Глубина этой амнезии была различной. В наиболее выраженных случаях больные не реагировали на условные раздражители, на которые в период дремоты или сна удавалось выработать достаточно стойкие условные реакции, не могли сказать, с какими движениями эти раздражители связаны, и нередко заявляли, что эти сигналы в течение исследований вообще не применялись. Больные не могли репродуцировать ответы, которые давали в словесном эксперименте во время дремоты и сна, и часто отрицали, что те или иные слова-раздражители вообще не им ранее предъявлялись. Они не могли рассказать о показанных им в период действия аминазина рисунках и часто не находили их среди ряда других картинок.

При менее выраженных степенях амнезии больные несколько лучше репродуцировали ответы, данные в словесном эксперименте,

и полнее запоминали показанные рисунки. При этом они часто сами не могли вспомнить некоторые из этих рисунков, но находили их среди ряда других. При этих степенях амнезии условные раздражители не вызывали появления двигательной реакции, но больные могли более или менее полно рассказать о сигнальном значении раздражителя. Иногда двигательная реакция появлялась, но была неправильной, неуверенной или воспроизводилась реакция, выработанная не в период действия аминазина, а до его введения. Сопоставление отчета об условных раздражителях и условиях опыта с сохранностью самого движения показывает, что хуже других компонентов условной связи обычно воспроизводилась двигательная реакция.

При легких степенях амнезии трудность воспроизведения обнаруживалась лишь в том, что латентный период репродукции и условных реакций оставался большим и очень непостоянным.

Амнезия оказывалась наиболее глубокой в тех случаях, когда выработка условных реакций, словесный эксперимент и демонстрация сюжетных картинок проводились в период аминазинового сна. Пристального внимания заслуживает тот факт, что та или иная степень амнезии обнаруживалась и тогда, когда в период действия аминазина состояние больного мало отличалось от обычного.

Изучение амнезии, возникающей после введения аминазина, показало, что различной может быть не только ее глубина, но и характер. В одних исследованиях обнаруживалось избирательно трудное воспроизведение речевых заданий. В этих случаях больные сравнительно полно рассказывали о показанных им рисунках и относительно правильно реагировали на предъявляемые условные сигналы двигательных реакций, но не могли репродуцировать ответы, данные в словесном эксперименте, или эта репродукция оказывалась очень неполной. В других исследованиях выявлялось избирательное затруднение в воспроизведении заданий, связанных с запечатлением непосредственных раздражителей. В этих случаях больных не затрудняла репродукция ответов словесного эксперимента, но они не запоминали показанных рисунков, причем часто даже не могли найти их среди других картинок и не узнавали условных раздражителей, на которые в период действия аминазина давали регулярную реакцию. Следовательно, в одних случаях избирательно плохо фиксируется деятельность, протекающая преимущественно в системах речевых связей, в других — избирательно страдает запечатление следов непосредственных раздражений. К сожалению, данные, которыми мы располагаем, не поясняют, зависят ли эти особенности амнезии от типологических особенностей больного, характера заболевания и синдрома или каких-либо других факторов.

Исследование кривой заучивания ряда слов, т. е. исследование кратковременной памяти, показало, что в период действия ами-

назина это заучивание резко затруднено (рис. 7, *Г*). После первого предъявления ряда слов испытуемые запоминали значительно меньше слов, чем до введения препарата. Кроме того, кривая заучивания становилась более пологой — запоминание ряда слов требовало большее число повторений. После введения аминазина отмечалось уменьшение числа запоминаемых слов по мере повторного их предъявления, т. е. обнаруживались явления истощаемости памяти. Реже, чем до введения аминазина, больным удавалось воспроизведение всего ряда слов.

Таким образом, в любом из состояний, возникающих после введения аминазина, возможно образование новых связей, за исключением условных рефлексов, вырабатываемых на оборонительном подкреплении. Вновь вырабатываемые условные связи и любая осуществляющаяся в этом периоде кортикальная деятельность плохо фиксируются, и воспроизведение их через некоторое время оказывается невозможным или глубоко дефектным. В период действия аминазина страдает как кратковременная, так и относительно долговременная память. Хотя глубина амнезии пропорциональна эффекту действия аминазина, она обнаруживается и в случае, когда какие-либо клинические признаки действия препарата отсутствуют.

СЕНСОРНЫЕ ФУНКЦИИ

Электрофизиологические исследования показывают, что аминазин не затрудняет проведение импульсов в различных звеньях специфических афферентных систем (E. Killam, K. Killam, 1956, 1962; Killam et al., 1957; Братусь, 1959; Giganek, 1959; Preston, 1959), но наряду с этим аминазин оказывает заметное влияние на деятельность анализаторов. В частности, введение его существенно изменяет ряд характеристик слуха (Трауготт и др., 1961а, 1961б, 1964, 1966а, 1966б).

Абсолютная чувствительность слуха.[5] Чувствительность слуха к чистым тонам определялась методом постоянных раздражений. За пороговую принималась интенсивность звука, при которой он обнаруживался с вероятностью $P = 0.5$. В ряде исследований абсолютные пороги слуха определялись методом минимальных изменений.

Прослеживая влияние аминазина на результаты тональной аудиометрии, мы регистрировали пороги отчета и пороги сосудистых и дыхательных реакций, появляющихся при действии звукового стимула. Эти исследования показали, что в состояниях вялости, обездвиженности и дремоты, возникающих после введе-

---

[5] Методики исследования различных характеристик слуха изложены в работах Г. И. Гринберга и Р. А. Засосова (1957), Г. В. Гершуни (1959), В. Ф. Ундрица и соавт. (1962), Т. Быстшановской (1965).

ния аминазина, чувствительность слуха существенно не изменялась. Если до введения аминазина повторное определение абсолютного порога обнаруживало значительное его колебание, то аминазин устранял флюктуацию чувствительности слухового прибора и стабилизировал абсолютные пороги слуха.

Иной оказалась судьба вегетативных реакций на звуковые раздражения. До введения аминазина пороги отчета обычно несколько превышали пороги вегетативных реакций. Наиболее выраженным был подпороговый диапазон при частотах 100, 400, 3000 и 6000 гц. В зоне частот 500 и 2000 гц подпороговый диапазон был минимальным или отсутствовал вовсе. После введения аминазина вегетативные реакции, особенно реакции сосудистые, оказывались резко угнетенными. Могли быть отмечены две формы их угнетения. В одних случаях пороги этих реакций резко возрастали, в результате чего подпороговый диапазон исчезал или даже извращался — вегетативные реакции возникали лишь при интенсивности звука, значительно превышающей порог отчета. В других случаях вегетативные реакции лишь немного превышали исходные, но сами реакции были слабы и быстро исчезали, несмотря на то что при каждой последующей пробе интенсивность звука увеличивалась. По окончании действия аминазина пороги вегетативных реакций снижались и подпороговый диапазон восстанавливался. Эти факты показывают, что аминазин не изменяет возбудимости специфических элементов слухового прибора, но резко ограничивает распространение возникающего под влиянием звукового стимула возбуждения на вегетативные центры мозгового ствола.

Зависимость абсолютного порога от длительности стимула. Известно, что для возникновения в слуховом приборе возбуждения необходима определенная продолжительность действия звукового стимула и что чем короче длительность звука, тем интенсивнее он должен быть, чтобы достигнуть абсолютного порога.

В наших исследованиях определялись абсолютные пороги для тона 1000 гц длительностью 2, 5, 10, 30, 50, 100 и 300 мсек. По нашим данным, аминазин заметно влияет на кривую обнаружения звуковых сигналов разной длительности. Рис. 8, *А* показывает, что после введения аминазина на 10—15 дб возрастают пороги обнаружения тональных посылок продолжительностью от 2 до 10 мсек. Изменения порогов в отношении более длительных звуков не выявляются.

Дифференциальные пороги по частоте и интенсивности. Эти пороги характеризуют, по терминологии С. Н. Ржевкина (1936), «тонкость слуха» — способность различать, дифференцировать звуковые воздействия, отличающиеся друг от друга по частоте и интенсивности. Проведенные исследования установили, что аминазин не влияет на разностные пороги, т. е. не изменяет величины минимального нарастания или уменьшения интенсивности

и частоты стимула, регистрируемой испытуемым. В некоторых исследованиях обнаружилось снижение дифференциальных порогов по интенсивности для звуков большой интенсивности — 90 дб. После введения аминазина разностный порог для сильных звуков несколько уменьшался, т. е. испытуемые более тонко

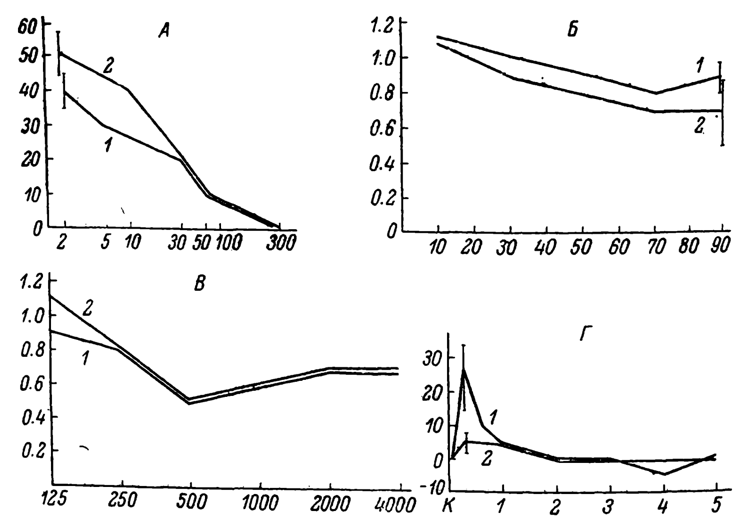


Рис. 8. Изменения сенсорных функций в период действия аминазина.

А — кривые обнаружения тональных сигналов разной длительности; *по вертикали* — дб относительно порога при длительности тона 300 мсек.; *по горизонтали* — длительность сигнала в мсек. *Б* — дифференциальные пороги по интенсивности для тона 1000 гц; *по вертикали* — глубина модуляции (в дб); *по горизонтали* — дб над порогом слуха. *В* — дифференциальные пороги по частоте; *по вертикали* — отклонение частоты (в %); *по горизонтали* — частота в гц. *Г* — адаптация к звуковой нагрузке (тон 1000 гц, 90 дб над порогом, 3 мин.); *по вертикали* — дб над порогом для тона 1000 гц; *по горизонтали* — время (в мин.) после окончания звуковой нагрузки, *К* — контрольное определение до нагрузки. На всех кривых: *1* — до и *2* — после введения аминазина.

(рис. 8, *Б*), чем обычно, оценивали прирост интенсивности громких звуков.

Адаптационная способность слухового прибора. Известно, что после звуковой нагрузки повышается абсолютный порог слуха и величина этих изменений, обозначаемая как адаптация слухового прибора, является одним из показателей функционального состояния слуховой системы (Гершуни, 1959; Ундриц и др., 1962, и др.).

В нашей работе изучение слуховой адаптации проводилось следующим образом. Определялся абсолютный порог тона 1000 гц. Далее подавалась звуковая нагрузка в виде того же тона 90 дб над порогом продолжительностью 3 мин. Повторно пороги иссле-

довались непосредственно после окончания звуковой нагрузки, через 15, 30, 60 сек., 2, 3, 4 и 5 мин. Аминазин во всех случаях резко уменьшал потерю слуха, возникающую после слуховой нагрузки и сокращал время, в течение которого абсолютные пороги возвращаются к исходному уровню (рис. 8, *Г*). Таким образом, после введения аминазина интенсивная звуковая нагрузка значительно меньше влияет на чувствительность слухового прибора, чем до его введения.

Разборчивость речи. Острота слуха определялась с помощью речевой аудиометрии. На ленте магнитофона были записаны стандартные таблицы слов, составленные Академией связи для речевой аудиометрии. Постепенно усиливая уровень подаваемых испытуемому через телефон звуков речи, устанавливали сначала пороги обнаружения звука, затем порог начальной разборчивости речи, при котором испытуемый правильно узнавал 10—20% слов. В дальнейшем, наращивая уровень речевых сигналов на 5—10 дб, определяли последующие точки кривой разборчивости речи. Неточное воспроизведение или воспроизведение созвучных слов не учитывалось.

Выяснилось, что аминазин существенно не влияет на разборчивость речи (рис. 9, *В*, *Г*). Однако он мог изменять характер распознавания предъявляемых слов. До введения препарата, в период начальной разборчивости, ряд испытуемых неточно воспроизводил некоторые из услышанных слов или называл другое, близкое по созвучию. Некоторые больные узнавали в предъявляемых им словах слова, фигурирующие в галлюцинаторных и бредовых переживаниях. Подобные ошибки в период действия аминазина обычно исчезали.

Выделение тональных и речевых сигналов из шума. Пороги слуха в условиях шума исследовались тем же способом, что и в условиях тишины. Маскирующее действие шума определялось в отношении звуков частотой 125, 500, 1000, 3000 и 6000 гц. В опытах по обнаружению в шуме звуков речи к телефону подводились два канала связи, каждый из которых состоял из магнитофонов, контрольного прибора и аттенюатора, позволяющего регулировать уровень интенсивности звука. На ленте одного магнитофона были записаны стандартные таблицы для речевой аудиометрии, на ленте другого — широкополосный белый шум. Вначале разборчивость речи или чувствительность слуха в отношении чистых тонов определялись в условиях тишины, а затем — в условиях шума, уровень которого был обычно равен 10, 30 и 50 дб над порогом слуха. После окончания этих контрольных исследований вводился аминазин в дозе 25—100 мг. В период его максимального действия и через 1—3 часа весь опыт повторялся. Такой ход исследований позволял сопоставить потерю слуха, наступающую под влиянием шума одного и того же уровня, до и после введения препарата.

Проведенные исследования показали, что под влиянием аминазина маскирующее действие шума существенно возрастало. Из 18 испытуемых только у шести аминазин не оказывал влияния на порог обнаружения тона в условиях шума. У остальных 12 испытуемых, как показывает рис. 9, *А*, при одном и том же уровне шума потеря слуховой чувствительности значительно возрастала после введения аминазина. В отдельных исследова-

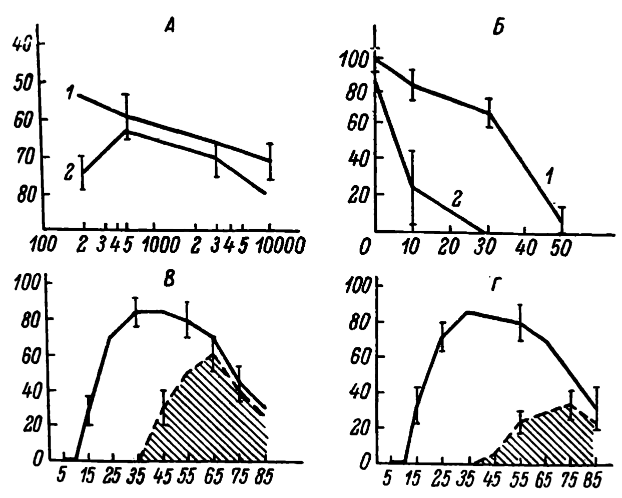


Рис. 9. Выделение полезных сигналов из шума в период действия аминазина.

А — тональная аудиограмма в условиях шума 50 дб над порогом; *по вертикали* — потеря слуха в дб; *по горизонтали* — частота в гц. *Б* — влияние шумов разного уровня на разборчивость речи; *по вертикали* — разборчивость речи (в %); *по горизонтали* — уровень шума (в дб над порогом слуха). *1* — до и *2* — после введения аминазина. *В* — речевая аудиограмма в условиях тишины (*сплошная линия*) и в условиях шума (*прерывистая линия*) до введения аминазина. *Г* — то же после введения; *по вертикали* — разборчивость речи в %; *по горизонтали* — уровень речевых сигналов в дб над порогом. На обеих кривых уровень шума равен 50 дб над порогом.

ниях эта потеря чувствительности увеличивалась на 15—20 дб. При этом эффективными оказались даже шумы относительно небольшого уровня, которые до того мало влияли на пороги слуха. Повышение порога обнаружения тона в шуме было особенно заметным для тонов низкой и высокой частоты (125, 4000 и 6000 гц).

У некоторых испытуемых до введения аминазина слабый шум вызывал снижение порогов слуха. Под влиянием аминазина этот эффект исчезал, и шум начинал неизменно оказывать маскирующее действие.

Особенно резко аминазин усиливал маскирующее действие шума в отношении звуков речи. Сопоставление рис. 9, *В* и 9, *Г* показывает, что после введения препарата разборчивость речи в шуме резко ухудшилась. Кроме того, с увеличением громкости звуков речи количество правильно распознанных слов нарастало медленнее, чем обычно, в силу чего кривая разборчивости становилась пологой. Этот своеобразный эффект аминазина с максимальной отчетливостью обнаружился в опытах, в которых исследовалось маскирующее действие шумов разного уровня. До введения аминазина при шуме меньше 30 дб разборчивость речи снижалась медленно, и только после этого критического пункта падение разборчивости становилось пропорциональным уровню шума. В период действия аминазина разборчивость речи стремительно падала уже при уровне шума в 10 дб (рис. 9, *Б*).[6]

Таким образом, аминазин своеобразно изменяет деятельность звукового анализатора. Он существенно не влияет на абсолютные и дифференциальные пороги и на зависимость абсолютного порога от длительности звука. Обнаруживается лишь повышение порога обнаружения коротких (до 2—10 мсек.) тональных посылок. Вместе с тем аминазин резко повышает пороги вегетативных реакций на звуковые раздражения, сокращает степень и время последействия звуковой нагрузки и резко затрудняет распознавание в шуме тональных и речевых сигналов. В предыдущем разделе было показано, что в период действия аминазина нарушается память в отношении тональных и речевых сигналов. По-видимому, в осуществлении этих функций слухового анализатора принимают участие неспецифические системы мозга, активность которых аминазином резко подавляется.

МОТОРИКА

Все исследователи, клинически или экспериментально изучавшие действие аминазина на животных и на людях, единодушно отмечают его влияние на моторные функции.

Известно, что продолжительное лечение аминазином может обусловить развитие различных по выраженности паркинсонических явлений. Возникает малоподвижность, мимика становится застывшей, жестикуляция и сопутствующие движения скудеют. Иногда появляются и пароксизмально протекающие дискинетические явления — вздрагивания, оральные гиперкинезы с судорожно-подобными сокращениями мускулатуры шеи, языка,

[6] В некоторых опытах после фазы ухудшения разборчивости речи в шуме могла выявляться фаза заметного улучшения разборчивости. Это наблюдалось в заключительном периоде действия аминазина, когда вялость и эмоциональная индифферентность сменялись состоянием своеобразного эмоционального смягчения и благодушия. Эта фаза атипичного действия аминазина обозначена как фаза следовой экзальтации (Трауготт и др., 1962).

глоточной мускулатуры, тризмы жевательных мышц, стриарные автоматизмы. На этом фоне выявляются симптомы акатизии и тасикинезии — моторное беспокойство с неукротимым стремлением менять позу и непреодолимой потребностью двигаться (Hall et al., 1956; Kulenkampff, Tarnow, 1956; Lehmann, 1956; Lafon et al., 1956; Зак, 1957; Schönecker, 1957a, 1957b; Miller, 1958; Смулевич, 1959; Авруцкий, 1964, и др.). Экстрапирамидные расстройства наблюдаются, по данным Эйда (цит. по: Авруцкий, 1964), у 35% больных, проходящих лечение аминазином.

Наряду с акинетико-гиперкинетическими синдромами, свидетельствующими об угнетении подкорковых двигательных ядер, аминазин оказывает депримирующее действие и на нижележащие моторные центры. Он устраняет децеребрационную ригидность, снимает мышечное напряжение и обусловливает падение тонуса при спастических параличах (Кукуев и Абовян, 1959; Adams et al., 1959; Laurense, Webster, 1961; Лебедев, 1961), угнетает спинномозговые рефлексы (Krivoy, 1957; Edison, 1958).

Систематические исследования, проведенные В. П. Лебедевым (1961) на животных, показали, что существует определенный градиент в степени воздействия аминазина на моторные центры различных уровней нервной системы. Наиболее чувствительна к аминазину область красного ядра. Облегчающие зоны моста угнетаются в большей мере, чем облегчающие зоны продолговатого мозга. Наименее доступны влиянию аминазина моторные центры спинного мозга.

Изучая эффект однократного введения аминазина, мы также наблюдали наступление обездвиженности, которая протекала в двух формах. В одних случаях имело место двигательное оцепенение с небольшим, но отчетливым повышением тонуса сгибательных мышц, напряженной неподвижной мимикой, иногда с затрудненной артикуляцией. В других случаях наблюдалась утрата двигательной инициативы, больные сохраняли свободную пассивную расслабленную позу, тонус мышц был сниженным, лицо, хотя и казалось неподвижно, но при обращении оживлялось адекватными мимическими движениями. При обеих формах обездвиженности резко уменьшалось общее количество движений, исчезала их размашистость и диффузность. Исчезали также выразительные и сопутствующие движения. Можно предположить, что при первой форме обездвиженности преобладает угнетение базальных ядер, а при второй форме на первый план, вероятно, выступает снижение активности облегчающих зон ствола мозга и доминирование нисходящих тормозных влияний на мотонейроны.

В период действия аминазина выработанные в эксперименте условные двигательные реакции претерпевают ряд характерных изменений. После введения его падает величина двигательных реакций, увеличивается их латентный период и время протекания. Иногда они выражаются лишь одним из фрагментов ранее слож-

ного движения или движением, заметным лишь при записи его на ленте кимографа. Полное исчезновение условных двигательных реакций под влиянием аминазина наблюдалось крайне редко. В процессе ослабления условные двигательные реакции могут заменяться реакциями, которые раньше не имели места. В одних случаях больные, слабо или вовсе не реагируя на условный сигнал движением, всякий раз называли действие, которое они должны были совершить («надо нажать», «надо поднять руку» и т. п.). В других случаях при действии условного раздражителя больной приоткрывал глаза, взглядывал на руку, которой должен был произвести то или иное действие.

Более подробно эволюция двигательных реакций была прослежена в исследованиях, проведенных Н. Н. Трауготт с соавт. (1960). В этих опытах регистрировались электроэнцефалограмма, электромиограмма и двигательная реакция. В начале эксперимента угашалась ориентировочная реакция и реакция угнетения альфа-ритма на вспышку света. Затем на эту вспышку с помощью предварительной словесной инструкции вырабатывалась условная реакция в виде сжимания кисти. До введения аминазина условный раздражитель неизменно вызывал генерализованное угнетение альфа-ритма и появление электрической активности мышц, которое несколько предшествовало осуществлению самой двигательной реакции. В состояниях дремоты и вялости, вызванных введением аминазина, прослеживается целая гамма изменений в структуре этого условного рефлекса. Условный рефлекс может вызывать и угнетение альфа-ритма, и возникновение токов действия мышц, и двигательную реакцию, но эти реакции были малы и отставлены. Условная двигательная реакция может отсутствовать вовсе, и сохраняются лишь электромиографические изменения и реакция угнетения альфа-ритма. Наконец, условный рефлекс может обнаруживаться только угнетением альфа-ритма, тогда как и движение, и реакция электромиограммы отсутствуют.

Н. Н. Трауготт и Д. А. Кауфман исследовали в период обездвиженности, вызванной введением аминазина, особенности выполнения комплекса проб, рассчитанных на выявление апрактических нарушений. Выполнение одних из этих проб (конструктивной, пальцевой, оральной и символический праксис, задания на ориентировку в пространстве, кинестетический анализ) отражает участие теменных долей коры мозга в регуляции двигательных функций. Выполнение другой группы заданий (проба на динамический праксис, реципрокную координацию, графическая проба) рассчитано на выявление нарушений лобно-премоторной регуляции движений.[7] Проведенные исследования показали, что в период действия аминазина все эти задания выполняются без нарушений

[7] Для выявления апраксии применялись методики, описанные в монографии А. Р. Лурия (1962).

и без заметного замедления темпа движений. Таким образом, аминазин не нарушает кортикальную регуляцию движений, осуществляемую лобными, премоторными и теменными областями коры.

Специальные приемы неврологического исследования, направленные на выявление мозжечковых расстройств (пальценосовая и коленнопяточная пробы, диадохокинез и др.), показали, что аминазин не вызывает ни нарушений статики, ни нарушений координации движений. Следовательно, аминазин не оказывает влияния и на активность структур нового и старого мозжечка, участвующих в регуляции движений.

Из изложенных фактов следует, что аминазин не влияет на кортикальную регуляцию движений и не угнетает функцию мозжечка. Своеобразное угнетение двигательной активности связано, по-видимому, с влиянием препарата на таламо-стриарные системы и ретикулярную формацию мозгового ствола. Материалы, характеризующие влияние аминазина на эти структуры мозга, приведены в следующем разделе главы.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА

Многочисленные исследования покзаали, что у различных животных (кролики, кошки, собаки, обезьяны) аминазин обусловливает уменьшение количества высокочастотных колебаний и вызывает появление высокоамплитудных нерегулярных медленных волн 1—3 в 1 сек. (Das et al., 1954; Hiebel et al., 1954; Longo et al., 1954; Terzian, 1954a, 1954b; Bradley a. Hance, 1955, 1957; Rinaldi a. Himwich, 1955a, 1955b, 1955c; Агафонов, 1956; Робинер, 1956; Preston, 1956; Gangloff, Monnier, 1957; Ingvar, Soderberg, 1957; Killam et al., 1957; Асямолова, 1959; Братусь, 1959; Гавличек, 1959; Воронин и др., 1960; Longo, 1962; Ильюченок, 1965). Эти изменения электрической активности возникают как в коре мозга, так и в глубоких структурах — базальных ядрах, специфических и неспецифических структурах таламуса, ядрах гипоталамуса и ретикулярной формации среднего и продолговатого мозга (Bovet et al., 1957; Longo, 1962; Соллертинская и др., 1966, и др.). При введении малых доз аминазина удается увидеть, что медленные волны появляются сначала в ретикулярной формации среднего мозга (Воронин и др., 1960) и заднем гипоталамусе (Соллертинская и др., 1966) и лишь позже в других структурах мозга.

Известно, что высокоамплитудная медленная активность возникает при отделении ретикулярной формации среднего мозга от структур, расположенных ростральнее нее, и потому рассматривается как показатель выключения восходящих активирующих влияний. Естественно, что появление медленных волн под влия-

нием аминазина стали рассматривать как показатель депримирующего действия препарата на ретикулярные структуры.

Угнетающее действие аминазина на ретикулярную формацию было подтверждено при изучении влияния, оказываемого препаратом на реакции десинхронизации, возникающие обычно в ответ на различные афферентные стимулы. Обнаружено, что аминазин подавляет реакцию десинхронизации на афферентные раздражения. Сначала реакции становятся менее выраженными, длительными и быстрее исчезают при повторном испытании афферентного стимула. Позже реакции десинхронизации исчезают вовсе (Hiebel et al., 1954; Агафонов, 1956; Gangloff, Monnier, 1957; Вальдман и др., 1960, 1961; Батуев, 1962).

Исследования Т. Н. Соллертинской с соавт. (1965), в которых прослеживалась последовательность угнетения реакций десинхронизации в различных структурах, показали, что после введения аминазина эти реакции прежде всего перестают возникать в структурах ретикулярной формации и заднего гипоталамуса. Позже афферентные раздражения перестают вызывать десинхронизацию в других глубоких структурах и в коре мозга. Так как известно, что в осуществлении реакций десинхронизации основную роль играют ретикулярные структуры (Moruzzi, Magoun, 1949; Bradley, Hance, 1955, 1957, и др.), то исчезновение этих реакций также рассматривают как признак подавления аминазином активности этих структур. Справедливость такого предположения была доказана исследованиями М. И. Тищенко и А. И. Шаповалова (1961), которые изучали спонтанную активность и электрические ответы на афферентную стимуляцию одиночных нейронов ретикулярной формации ствола мозга. Они показали, что аминазин подавляет ответы этих нейронов на афферентные раздражения, причем депримирующее действие препарата более отчетливо выражено при отведении потенциалов от нейронов ростральных отделов ретикулярной формации и менее отчетливы при регистрации потенциалов ее каудальных отделов.

С этими фактами, казалось бы достаточно убедительно свидетельствующими о том, что аминазин подавляет активность ретикулярной формации, вошли в противоречие данные Е. Киллам и К. Киллам (E. Killam, K. Killam, 1956, 1957), Бредли (1962). Они обнаружили, что аминазин, блокируя реакции десинхронизации на афферентные стимулы, не подавляет или угнетает лишь в малой степени реакции десинхронизации на прямое раздражение ретикулярных структур. На этом основании они высказали мнение, что аминазин затрудняет поступление в ретикулярную формацию афферентной импульсации, но не снижает ее возбудимости.

Менее полно изучено влияние аминазина на неспецифические ядра таламуса. Ганглов и Монье (Gangloff, Monnier, 1957; Monnier, 1957) отметили, что судьба реакций вовлечения, возникающих при прямой стимуляции неспецифических структур таламуса,

неодинакова у разных животных. У кроликов аминазин мог облегчать появление рекрутированных ответов, а у кошек те же дозы аминазина эти реакции подавляли. В дальнейшем, Ван Тайань и М. Г. Белехова (1961) подтвердили, что аминазин подавляет реакцию вовлечения у кошек. Е. Киллам и К. Киллам(E. Killam, K. Killam, 1957) наблюдали угнетение реакции вовлечения под влиянием аминазина и у кроликов. Лишь малые дозы препарата могли эти реакции усиливать. Т. Н. Соллертинская и соавт. (1967) обнаружили определенную фазность в изменениях реакции вовлечения. После введения аминазина реакции вовлечения могут некоторое время сохраняться или даже усиливаться. Но по мере того как развивается эффект действия препарата, реакции вовлечения неизменно становятся все менее выраженными или исчезают совсем. Таким образом, есть основание считать, что аминазин подавляет активность неспецифических структур таламуса.

Недостаточно изучено и влияние аминазина на функции гипоталамуса. Было установлено, что он блокирует реакции десинхронизации и реакции ярости и страха, обычно наступающие при прямом раздражении гипоталамуса (Longo, 1962; Гельгорн, Луфборроу, 1966), снижает гормональную активность гипофиза (Van Peennen, Way, 1957; Алешин и Ус, 1960; Вязовская, 1960; Тонких, 1960), подавляет вегетативные компоненты условных и безусловных оборонительных рефлексов, осуществление которых связано с гипоталамусом (Шумилина, 1956). С. Олдз (1962) показал, что аминазин подавляет реакции самораздражения при локализации электродов в заднем гипоталамусе и не оказывает заметного действия при локализации их в переднем гипоталамусе.

Все эти факты соответствовали существующим представлениям о депримирующем влиянии препарата на полисинаптические структуры мозга. Поэтому неожиданным оказались данные о стимулирующем действии аминазина. Насмит (Nasmyth, 1955) и Хольцбауер и Фогт (Holtzbauer, Vogt, 1956) обнаружили, что аминазин не только не предупреждает усиления секреции гипофиза при стрессе, но и сам увеличивает выход АКТГ. Я. Ю. Багров и М. М. Соколова (1966) наблюдали после введения аминазина нарастание антидиуретической активности крови. Таким образом, сведения о влиянии аминазина на структуры гипоталамуса противоречивы.

Значительно более единодушна оценка влияния аминазина на нейроны специфических афферентных систем и коры мозга. Установлено, что он не влияет на первичные ответы, возникающие при вспышке света (Ciganek, 1959) и при интероцептивных раздражениях (Братусь, 1959). Е. Киллам и К. Киллам (E. Killam, K. Killam, 1956, 1962; K. Killam, 1957), нанося парные раздражения на периферические нервы и чувствительные пути в центральной нервной системе и прослеживая особенности корковых ответов,

также убедились, что аминазин не изменяет ни формы, ни рефрактерного периода вызванных ответов коры. Престон (Preston, 1956) испытывал влияние аминазина на кортикальные нейроны на препаратах коры, отделенной от нижележащих структур, но сохранившей интактную васкуляризацию. Оказалось, что и спонтанная, и ответная активности такой изолированной коры не претерпевают сколько-нибудь заметных изменений даже под влиянием относительно больших доз аминазина.

Таким образом, аминазин не оказывает прямого действия на проведение возбуждения в специфических афферентных путях и на активность нейронов коры мозга.

Суммируя приведенную краткую сводку экспериментальных данных по изучению влияния аминазина на различные структуры мозга, можно сделать следующее заключение. Аминазин прямо не влияет на специфические афферентные системы и на активность нейронов коры мозга. Он подавляет активность заднего гипоталамуса и ретикулярной формации ствола и среднего мозга. Характер влияний аминазина на ядра переднего гипоталамуса менее ясен. По данным одних исследователей, секреторная функция гипоталамо-гипофизарной системы после введения аминазина усиливается, по данным других, — заметно подавляется. Сведения в отношении влияний аминазина на активность неспецифических ядер таламуса противоречивы.

Эти неясные вопросы в механизме действия аминазина были предметом рассмотрения в цикле работ Т. Н. Соллертинской с соавт. (1965, 1966, 1967) и Я. Ю. Багрова с соавт. (1966). Они изучали влияния аминазина на возбудимость ряда глубоких структур, являющихся источниками восходящих влияний на кору мозга. Исследовалось действие аминазина на пороги и характер эффектов прямого высокочастотного раздражения структур переднего и заднего гипоталамуса, ретикулярной формации ствола мозга, неспецифических ядер таламуса и хвостатых ядер. Эффекты прямого раздражения этих структур сопоставлялись с реакциями на афферентные стимулы. Предполагалось, что параллельное исследование эффектов прямого раздражения и реакций на афферентные стимулы позволит получить данные, наиболее непосредственно и полно характеризующие изменения функционального состояния этих структур в период действия аминазина. Эксперименты были осуществлены на кроликах.

Проведенные исследования показали, что пороговое раздражение ретикулярной формации сопровождалось генерализованной десинхронизацией электрической активности гипоталамуса, дорсального гиппокампа и коры. Многократное надпороговое раздражение ретикулярной формации приводило к следовой десинхронизации электрической активности коры. Изменения поведения при раздражении ретикулярной формации носили характер слабо выраженных и непродолжительных ориентиро-

вочных реакций. Кролик поднимал голову, поднимал и поворачивал уши.

Пороговое раздражение заднего гипоталамуса вызывало генерализованные реакции в виде появления ритма напряжения во всех глубоких структурах и затылочной коре и десинхронизацию в моторных зонах коры (рис. 10, *А*). Реакции на раздражение заднего гипоталамуса появились прежде всего в дорсальном гиппокампе и были там наиболее выраженными. Повторная надпороговая стимуляция заднего гипоталамуса приводила к выраженной и длительной синхронизации электрической активности всех исследованных структур. Наступающие при этом изменения поведения напоминали развитие аффективных реакций по типу ярости или страха: кролик принимал напряженную, устремленную вперед позу, задирал голову, отмечалось резкое расширение зрачков, экзофтальм, расширение глазных щелей.

При раздражении переднего гипоталамуса электрическими стимулами постепенно нарастающего напряжения сначала появлялись реакции в виде вспышки высокоамплитудных нерегулярных медленных волн 1—3 в 1 сек. (рис. 10, *Б*). Эта реакция была непостоянной и прослеживалась с наибольшей отчетливостью в пириформной и сенсомоторной коре. Позже, при большом напряжении стимула, наступала реакция десинхронизации, которая также была недлительной и относительно мало выраженной. При повторной стимуляции переднего гипоталамуса наблюдалось увеличение количества медленных волн электроэнцефаллограммы и нарастание их амплитуды. Одновременно у кролика развивалась картина пищевого возбуждения: он оживлялся, начинал все обнюхивать и облизывать, грыз ящик, металлические стойки, съедал несъедобные предметы.

При раздражении неспецифических ядер таламуса и хвостатых ядер также возникали два типа реакций. Первая из них, наблюдавшаяся не во всех опытах и появлявшаяся при меньшем напряжении стимула, выражалась в появлении залпа веретен 13—14 сек. (рис. 10, *В*). Такие реакции прослеживались при раздражении таламуса в коре, преимущественно в моторных зонах, и хвостатых ядрах, а при раздражении хвостатых ядер — в моторной коре и неспецифических ядрах таламуса. При большем напряжении стимула возникала генерализованная десинхронизация или ритм напряжения. При повторном надпороговом

Рис. 10. Реакция на прямое пороговое высокочастотное раздражение глубоких структур мозга у кролика (Соллертинская и др., 1965).

А — раздражение заднего гипоталамуса (мамиллярные тела) током 0.8 в, 100 гц, 0.5 мсек.; *Б* — раздражение переднего гипоталамуса (преоптическое ядро) током 1 в, 100 гц, 0.5 мсек.; *В* — раздражение медиальных ядер таламуса током 1.5 в, 100 гц, 0.5 мсек. *ЗП* — затылочная кора справа; *МП* — моторная кора справа; *МЛ* — моторная кора слева; *Гип.* — гиппокамп; *ГЗ* — задний гипоталамус; *РФ* — ретикулярная формация. Калибровка 1 сек., 50 мкв. *Внизу* — отметка раздражения.

А

ЗП

50мкв

МП

1 сек.

Гип.

Б

МП

ЗП

ГЗ

РФ

В

МП

МЛ

ГЗ

Гип.

раздражении неспецифических ядер таламуса и хвостатых ядер залпы веретен начинали появляться и в паузах между раздражениями. Отчетливых изменений поведения при раздражении этих структур не наблюдалось.

Характер восходящих генерализованных влияний зависит, однако, не только от источника, но и от соотношения активности различных структур. Так, после повторного раздражения переднего гипоталамуса стимуляция ретикулярной формации и заднего гипоталамуса также начинает вызывать вспышки высокоамплитудных нерегулярных медленных волн, т. е. реакции, характерные для переднего гипоталамуса. После многократного раздражения неспецифических ядер таламуса стимуляция заднего и переднего гипоталамуса начинает вызывать залпы веретен 13—14 сек., т. е. реакции, характерные для медиальных ядер таламуса. Эти факты показывают, что любой источник генерализованных влияний легко приобретает при усилении активности доминантный характер. Он оказывается сенсибилизированным в отношении возбуждения других структур и определяет характер реакций на раздражения, непосредственно к нему не относящиеся.

Наши исследования показали, что аминазин резко и на длительное время повышает пороги реакций на стимуляцию заднего гипоталамуса (табл. 1). В меньшей степени аминазин повышает пороги реакций на раздражение ретикулярной формации. Под влиянием аминазина повышаются пороги реакций на раздражение неспецифических ядер таламуса и хвостатых ядер. Вместе с тем аминазин не изменяет или даже снижает пороги реакций на прямое раздражение переднего гипоталамуса. Характерные для него реакции в виде вспышки высокоамплитудных нерегулярных медленных волн возникают гораздо чаще и становятся гораздо более выраженными, чем были до введения аминазина. В период действия аминазина частые и длительные вспышки высокоамплитудных медленных волн, т. е. реакции, характерные для усиления активности переднего гипоталамуса, наблюдаются также при раздражении других глубоких структур.

Изменения источника и характера генерализованных влияний, наступающие под влиянием аминазина, нашли отражение в изменениях фоновой ритмики и характера корковых реакций на различные афферентные стимулы. Аминазин угнетает реакции десинхронизации на световые, звуковые и запаховые раздражения (рис. 11, *А*, *Б*). Однако вместо реакций десинхронизации афферентные раздражения могут вызывать вспышку высокоамплитудных нерегулярных медленных волн, т. е. реакцию, характерную для повышения активности переднего гипоталамуса (рис. 11, *Г*). Эти факты показывают, что в период действия аминазина реакции на афферентные раздражения обеспечиваются теми структурами, активность которых не подавлена или облегчена. Анало-

гичным образом можно, по-видимому, объяснить доминирование в фоновой ритмике медленных волн.

В своей совокупности проведенные исследования показали, что, искусственно стимулируя различные глубокие структуры, удается выявить разные формы восходящих неспецифических генерализованных влияний на кору: ретикуло-кортикальные влияния, обусловливающие десинхронизацию электрической активности; заднегипоталамо-кортикальные влияния, вызывающие появление синхронизированного «ритма напряжения»; переднегипоталамо-кортикальные влияния в форме синхронизированных высокоамплитудных нерегулярных медленных волн 1—3 в 1 сек. и таламокортикальные влияния в виде высокоамплитудных залпов веретен 13—14 в 1 сек. Каждая из этих форм влияний имеет свою зону преимущественного распространения по коре мозга. Аминазин подавляет активность неспецифических систем ствола, заднего гипоталамуса и таламуса и устраняет связанные с ними восходящие активирующие влияния. В этих условиях источником генерализованных влияний становятся структуры переднего гипоталамуса. Нарастание активности переднего гипо-

Таблица 1

Влияние аминазина на пороги (в вольтах) генерализованных реакций коры мозга, возникающих в ответ на прямое высокочастотное раздражение глубоких структур мозга у кроликов (Соллертинская и др., 1966)

Раздражаемые структуры	Формы генерализованных реакций					
	десинхронизация и появление ритма напряжения		вспышка высокоамплитудных медленных волн		вспышка веретен	
	до введения аминазина	после введения аминазина	до введения аминазина	после введения аминазина	до введения аминазина	после введения аминазина
Передний гипоталамус .	1.02±0.50	1.10±0.60	0.7±0.35	0.8±0.40	—	—
Задний гипоталамус . .	0.66±0.20	<5	—	—	—	—
Ретикулярная формация . . .	0.70±0.30	1.50±0.60	—	—	—	—
Неспецифические ядра таламуса	1.60±0.70	<5	—	—	1.50±0.60	3.00±1.50
Хвостатые ядра	1.70±0.50	<5	—	—	1.30±0.60	4.00±1.00

гичным образом можно, по-видимому, объяснить доминирование в фоновой ритмике медленных волн.

В своей совокупности проведенные исследования показали, что, искусственно стимулируя различные глубокие структуры, удается выявить разные формы восходящих неспецифических генерализованных влияний на кору: ретикуло-кортикальные влияния, обусловливающие десинхронизацию электрической активности; заднегипоталамо-кортикальные влияния, вызывающие появление синхронизированного «ритма напряжения»; переднегипоталамо-кортикальные влияния в форме синхронизированных высокоамплитудных нерегулярных медленных волн 1—3 в 1 сек. и таламокортикальные влияния в виде высокоамплитудных залпов веретен 13—14 в 1 сек. Каждая из этих форм влияний имеет свою зону преимущественного распространения по коре мозга. Аминазин подавляет активность неспецифических систем ствола, заднего гипоталамуса и таламуса и устраняет связанные с ними восходящие активирующие влияния. В этих условиях источником генерализованных влияний становятся структуры переднего гипоталамуса. Нарастание активности переднего гипо-

Таблица 1

Влияние аминазина на пороги (в вольтах) генерализованных реакций коры мозга, возникающих в ответ на прямое высокочастотное раздражение глубоких структур мозга у кроликов (Соллертинская и др., 1966)

Раздражаемые структуры	Формы генерализованных реакций					
	десинхронизация и появление ритма напряжения		вспышка высокоамплитудных медленных волн		вспышка веретен	
	до введения аминазина	после введения аминазина	до введения аминазина	после введения аминазина	до введения аминазина	после введения аминазина
Передний гипоталамус	1.02±0.50	1.10±0.60	0.7±0.35	0.8±0.40	—	—
Задний гипоталамус	0.66±0.20	<5	—	—	—	—
Ретикулярная формация	0.70±0.30	1.50±0.60	—	—	—	—
Неспецифические ядра таламуса	1.60±0.70	<5	—	—	1.50±0.60	3.00±1.50
Хвостатые ядра	1.70±0.50	<5	—	—	1.30±0.60	4.00±1.00

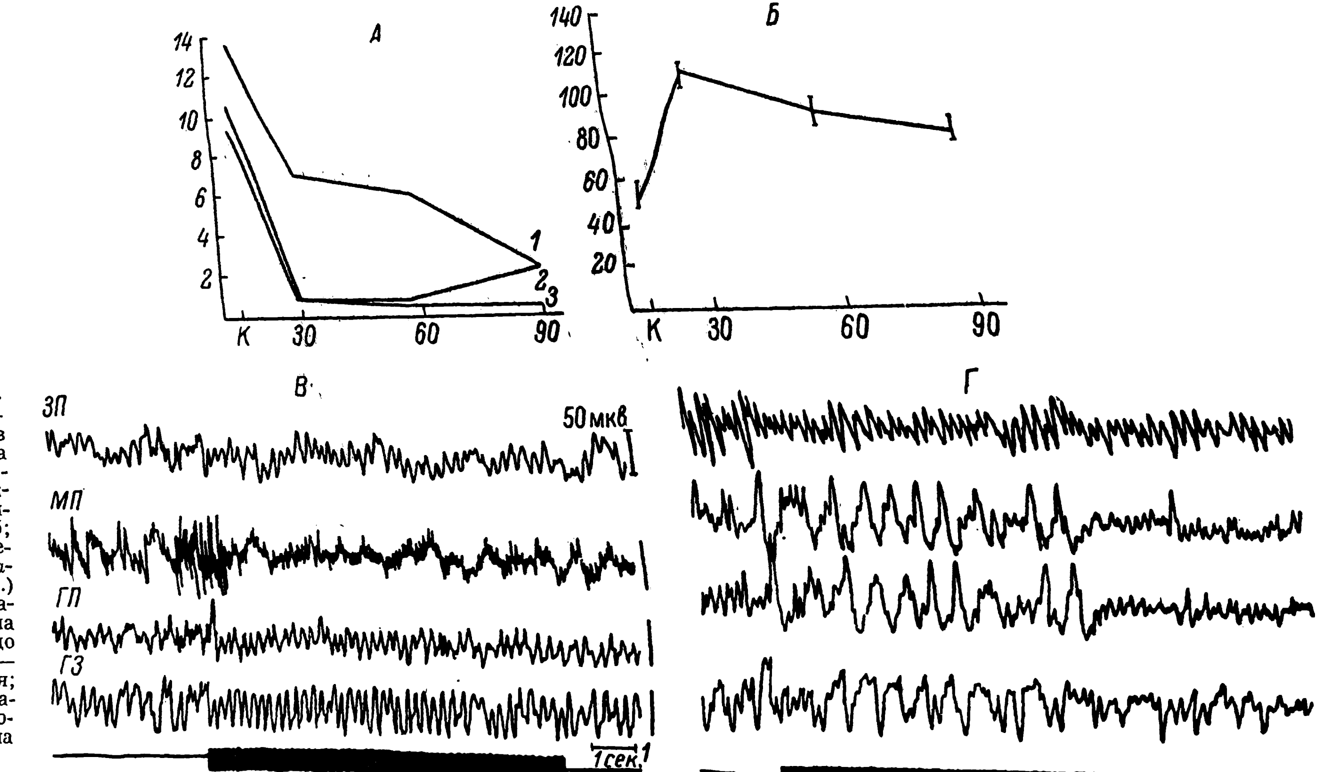


Рис. 11. Изменения реакций десинхронизации на афферентные раздражения в период действия аминазина у кролика (Соллертинская и др., 1965).

А — длительность реакций в коре мозга на запах 10%-го раствора аммиака (*1*), звуковое (*2*) и световое (*3*) раздражения; *по вертикали* — длительность реакции в сек. *Б* — пороговая сила звука (в дб), необходимая для появления реакции; *по вертикали* — интенсивность звука в дб; *К* — контрольное определение; *по горизонтали* — время (в мин.) после введения аминазина. *В* — реакция на световое раздражение до введения аминазина; *Г* — то же после введения; *ГП* — передний гипоталамус. Остальные обозначения те же, что на рис. 10.

таламуса в период действия аминазина не является следствием прямого стимулирующего действия препарата, а обусловлено, вероятно, реципрокными взаимоотношениями между холинореактивными системами, преобладающими в переднем гипоталамусе, и адренергическими системами заднего гипоталамуса.

Как указывалось, аминазин оказывает влияние на симпатическую систему. Вместе с тем известно, что перемены в функциональном состоянии симпатической нервной системы заметным образом сказываются на картине электрической активности мозга. Поэтому казалось важным выяснить, зависят ли описанные изменения активности переднего и заднего гипоталамуса от влияния аминазина на симпатическую систему, или они являются исключительно результатом непосредственного действия препарата на центральную нервную систему.

С этой целью Я. Ю. Багров и соавт. (1966) сопоставляли эффекты введения третичных (дифазин) и четвертичных (метилсульфометилат дифазина, или мефазин) производных фенотиазина, первые из которых достаточно свободно, а вторые плохо проникают из крови в мозг. Если бы оказалось, что изменения электрической активности гипоталамуса вызывают препараты, не проникающие через гемато-энцефалический барьер, то их эффект следовало бы связать с действием на симпатическую систему. Если бы эти изменения возникали только после введения препаратов, свободно проникающих из крови в мозг, то это говорило бы в пользу их центрального действия.

В этих опытах у кроликов регистрировалась фоновая активность и особенности генерализованных реакций в коре мозга и гипоталамусе. Далее вводился мефазин в дозе 6.5 мг/кг и в течение 30 мин. прослеживались изменения биоэлектрических показателей. После этого вводился дифазин в дозе 5 мг/кг и те же показатели исследовались еще в течение 30 мин. Некоторая разница в дозах объясняется нашим стремлением исследовать эффекты эквимолекулярных количеств обоих препаратов.

Выяснилось, что мефазин не оказывал сколько-нибудь заметного влияния на генерализованные реакции, связанные с афферентными раздражениями, в то время как дифазин отчетливо их угнетал. Мефазин не изменял и характера фоновой ритмики, тогда как после введения дифазина преобладающими становились высокоамплитудные нерегулярные медленные колебания (рис. 12). Таким образом, изменения электрической активности коры мозга, а также переднего и заднего гипоталамуса, наступающие под влиянием фенотиазинов, обусловлены действием препаратов этой группы непосредственно на центральную нервную систему.

У человека картина наступающих под влиянием аминазина изменений электрической активности мозга сходна с изменениями, обнаруженными в опытах, проведенных на животных.

Фоновая активность. В наших исследованиях (Трауготт и др., 1965, 1966в) после введения аминазина наблюдался нарастающий сдвиг фоновой активности в сторону медленных колебаний. Сначала отмечалось увеличение количества альфа-волн и распространение их на все отведения. В дальнейшем, сперва в лобных, а затем и в других отведениях, появлялись высокоамплитудные медленные волны частотой 1—3 в 1 сек. (рис. 13, *А*, *Б*). Эти изменения электрической активности достигали максимума через 40—60 мин. после введения препарата, причем этому далеко не всегда сопутствовало развитие сна. Примерно в 20% исследований сдвигу фоновой ритмики в сторону медленных колебаний предшествовал непродолжительный период появления или усиления десинхронизации электроэнцефалограммы.

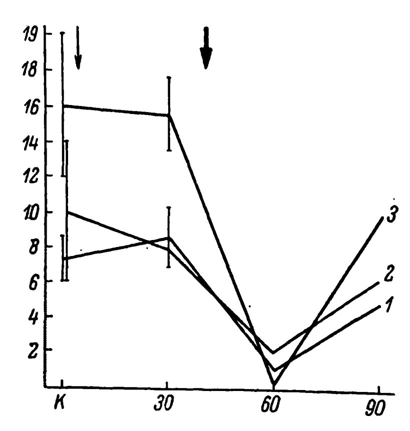


Рис. 12. Изменения реакций десинхронизации на афферентные стимулы в период действия мефазина и дифазина у кролика (Багров и др., 1966).

Длительность реакций на световое (*1*) и звуковое (*2*) раздражение и на запах 10%-го раствора аммиака (*3*) до введения препаратов (*К*), после введения мефазина (*тонкая стрелка*) и после введения дифазина (*толстая стрелка*). *По вертикали* — длительность реакций в сек.; *по горизонтали* — время в мин.

Реакции десинхронизации на афферентные стимулы.[8] Эти реакции, обычно возникающие под влиянием афферентных стимулов, аминазином подавлялись. Максимума это действие препарата достигало через 15—60 мин. Иногда непосредственно после внутривенного введения аминазина отмечалась фаза усиления реакций десинхронизации, однако вскоре эти реакции становились все менее выраженными и длительными. Одновременно стремительно нарастала пороговая сила афферентных раздражений, необходимая для того, чтобы появилась десинхронизация энцефалограммы. В дальнейшем реакции десинхронизации исчезали вовсе, и во время действия афферентного сигнала электроэнцефалограмма не претерпевала каких-либо изменений. В период,

---

[8] При исследовании действия аминазина, так же как и при изучении других препаратов, нами прослеживались изменения реакции на следующие афферентные стимулы: вспышку света, действие тонов частотой 100 и 1000 гц, при интенсивности 80 дб над порогом и длительности раздражения 3 сек., раздражение запахом нашатырного спирта, болевое раздражение (укол в области тыльной поверхности кисти). В ряде исследований прослеживались пороги реакции десинхронизации. С этой целью предъявлялись звуковые раздражители нарастающей интенсивности.

когда реакции десинхронизации уже отсутствовали и когда фоновая электрическая активность была уже резко подавленной, афферентное раздражение вызывало часто реакцию синхронизации, в ответ на раздражение появлялись вспышка высокоамплитудных медленных колебаний или реже вспышка альфа-волн (рис. 14).

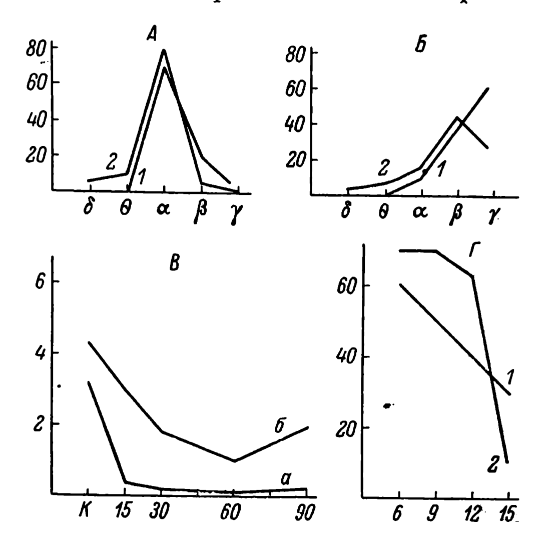


Рис. 13. Изменения электрической активности коры головного мозга человека в период действия аминазина.

Фоновая активность у больных с преобладанием альфа-ритма (*А*) и десинхронизированной активностью (*Б*) до введения аминазина (*1*) и после его введения (*2*); *по вертикали* — время, которое занимает каждый ритм в ЭЭГ (в %); *по горизонтали* — ритмы ЭЭГ. *В* — длительность реакций десинхронизации на свет и звук (*а*) и на запах нашатырного спирта и болевое раздражение (*б*); *по вертикали* — длительность реакций в сек.; *по горизонтали* — время после введения аминазина (в мин.); *К* — контрольное определение. *Г* — реакции усвоения ритма световых мельканий до (*1*) и после (*2*) введения аминазина; *по вертикали* — коэффициент усваеваемых частот (в %); *по горизонтали* — частота мельканий (в сек.).

Иной была динамика изменений реакции десинхронизации у больных, у которых в фоновой ритмике преобладали низковольтные частые колебания. Естественно, что в этих случаях до введения аминазина реакций десинхронизации выявлять не удавалось. После же введения препарата, по мере того как преобладающим становился альфа-ритм, афферентные стимулы начинали вызывать отчетливую десинхронизацию электроэнцефалограммы (рис. 15, *Б*). Однако этот период был недолгим, и вскоре

реакции переставали появляться, несмотря на достаточно еще выраженный альфа-ритм (рис. 15, *В*).

Реакции десинхронизации, вызываемые раздражителями разных модальностей, блокируются аминазином неодновременно. Реакции на световые и звуковые раздражения подавлялись раньше

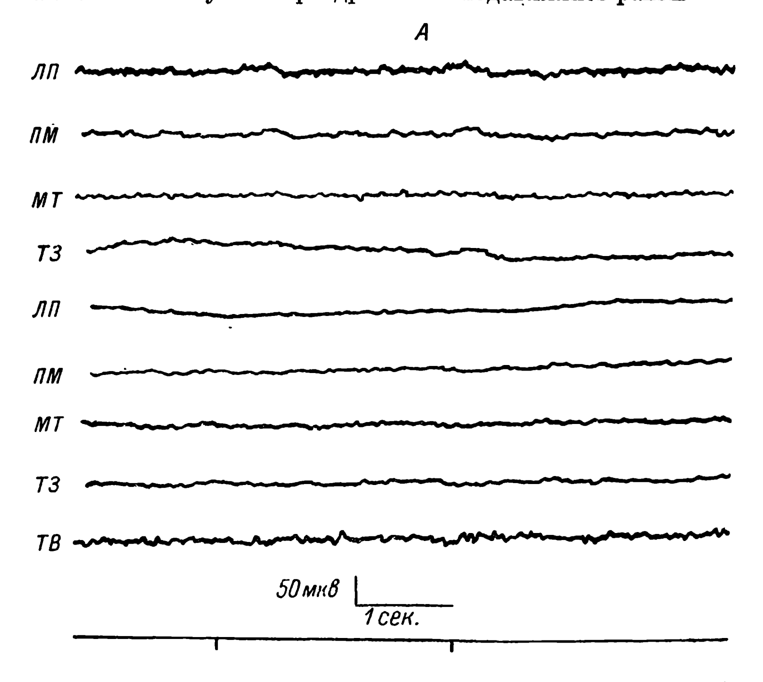


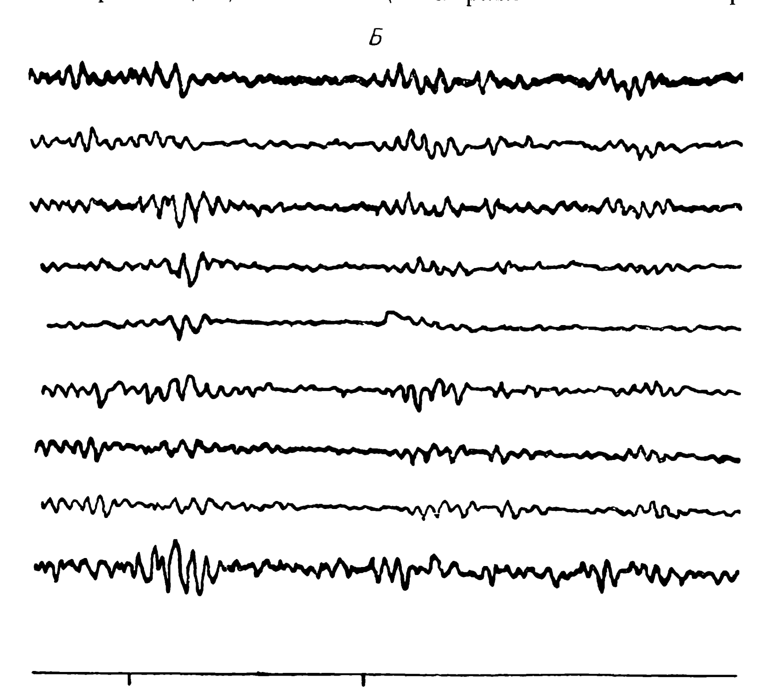
Рис. 14. Изменения реакции десинхронизации на аффе

А — реакция на вспышку света (*отметка снизу*) до введения аминазина; *Б* — премоторно-моторное, *МТ* — моторно-теменное, *ТЗ* — теменно-затылочное, *5 кривых* —

и на более длительный срок, чем реакции на болевые раздражения и раздражения запахом нашатырного спирта (рис. 13, *В*). Известно, что нервные элементы ретикулярной формации, отвечающие на звуковые и световые стимулы, расположены главным образом в области среднего мозга, а нейроны, отвечающие на тригеминальную стимуляцию и болевые раздражения, — преимущественно в структурах продолговатого мозга и моста (Scheibel et al., 1955). Следовательно, у человека, так же как и у животных, аминазин снижает активность ретикулярной формации, неравномерно-ростральные ее отделы угнетаются этим препаратом раньше и сильнее, чем каудальные. Как указывалось, преимущественно

угнетающее действие аминазина на ростральные отделы ретикулярной формации было установлено и в электрофизиологических исследованиях, проведенных на животных (см. стр. 37).

Наши исследования показывают также, что реакции десинхронизации, возникающие в различных зонах коры мозга, бло-



рентные раздражения в период действия аминазина.

то же после его введения. Отведения: *ЛП* — лобно-премоторное, *ПМ* — *ТВ* — теменно-височное. *Верхние 4 кривые* — левое полушарие, *нижние* правое.

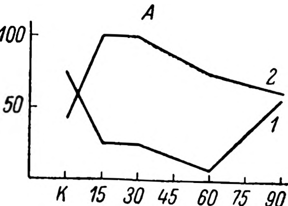
кируются аминазином неодновременно и не в одинаковой степени. Регистрируя электроэнцефалограмму симметричных точек лобной, премоторной, моторной, теменной и затылочной областей коры, удается иногда увидеть, что резче и раньше эти реакции подавлялись в лобной и премоторной областях. Эта тенденция в действии аминазина указывает на то, что препарат, по-видимому, особенно резко снижает активность передних отделов мозга. Такое избирательное влияние аминазина на активность передних отделов мозга четко показано в исследованиях М. Н. Ливанова и соавт. (1964), в которых изучалась пространственная корреляция биопотенциалов отдельных пунктов коры при решении

Рис. 15. Изменения реакций десинхронизации на афферентные раздражения в период действия аминазина.

А — реакция на звуковое раздражение до введения аминазина; *Б*, *В* — то же после введения. *Внизу* — отметка раздражения. Остальные обозначения те же, что на рис. 14.

задач различной сложности. Оказалось, что после приема аминазина такая корреляция полностью отсутствует в лобных и премоторных зонах, в то время как в других областях коры сочетанная активность различных точек сохраняется.

Вызванные потенциалы. Вызванные ответы на вспышку света изучались с помощью метода репозиции (Пеймер, 1960), который позволял проследить распределение и особенности этих потенциалов в различных областях коры. До введения амина-



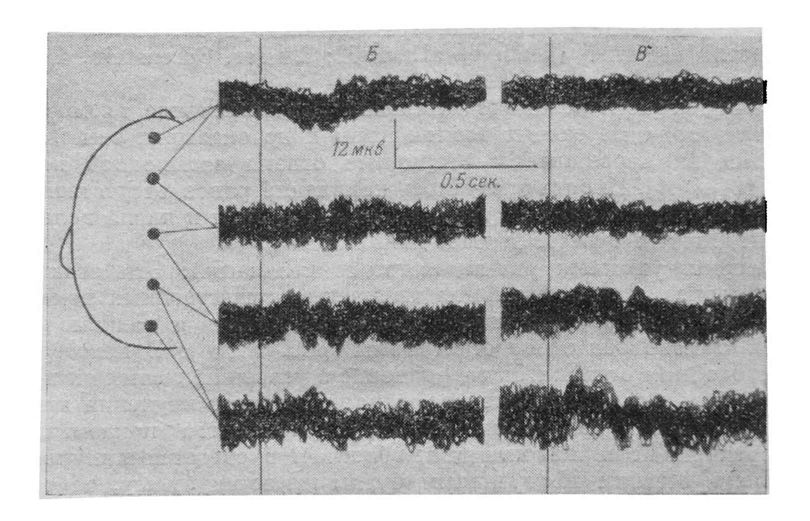


Рис. 16. Изменения вызванных потенциалов коры в период действия аминазина.

А — амплитуда вызванных ответов на вспышку света лобной (*1*) и затылочной (*2*) зон коры; *по вертикали* — амплитуда ответа в мкв; *по горизонтали* — время (в мин.) после введения аминазина; *К* — контрольное определение; *Б* — вызванные ответы до введения аминазина; *В* — то же после введения. *Слева* — схема расположения электродов; *вертикальная линия* — отметка раздражения.

зина вызванные потенциалы лобной коры имели вид пологой волны с латентным периодом от 100 до 200 мсек. (рис. 16, *Б*). Эти особенности заставляли рассматривать их как вторичные ответы, связанные с полисинаптическими структурами ретикулярной формации и гипоталамуса (Кулланда, 1964).

Ответы затылочной коры состояли: 1) из потенциала с латентным периодом 15—30 мсек., т. е. потенциала, который, по данным ряда авторов (Ciganek, 1959; Пеймер, 1960; Асафов, 1964),

следует относить к первичным ответам (в наших исследованиях этот компонент ответа затылочной коры наблюдался лишь у части испытуемых); 2) из нескольких повторно возникающих колебаний с латентным периодом 30—100 мсек. Эти вторичные затылочные потенциалы прослеживались в зоне более широкой, чем первичные ответы. Они регистрировались и в теменной, а иногда и в сенсомоторной областях, однако здесь их амплитуда и количество колебаний заметно уменьшались. Происхождение этих ответов не вполне ясно. Однако ограничение зоны их выявления затылочной корой и областями, к ней прилегающими, а также меньший по сравнению с лобными потенциалами латентный период заставляет предположить, что они являются вторичными ответами таламического происхождения. Вторичные ответы, связанные с ассоциативными ядрами зрительных бугров, описаны рядом исследователей (Ruch et al., 1952; Busser, Borenstein, 1955; Кулланда, 1964).

В наших исследованиях аминазин на длительное время подавлял вторичные ответы лобной коры и не оказывал заметного влияния на первичные и вторичные ответы затылочной коры (рис. 16, *A*, *B*). Иногда отмечалось появление ранее отсутствовавших первичных ответов и увеличение амплитуды и числа колебаний вторичных ответов затылочной коры.

Реакция усвоения ритма световых мельканий. Эта реакция не претерпевала под влиянием аминазина существенных изменений. Иногда ее осуществление даже облегчалось и навязывание ритма становилось более отчетливым (рис. 13, *Г*). В некоторых исследованиях отмечалось затруднение в усвоении частых ритмов.

В целом результаты электрофизиологического изучения влияния аминазина на различные структуры мозга показывают, что препарат не влияет или даже облегчает проведение импульсов по специфическим афферентным путям и, по-видимому, не снижает активности ассоциативных ядер таламуса. Наряду с этим он вызывает четкое перераспределение активности неспецифических систем мозга. Он подавляет восходящие влияния неспецифических ядер таламуса, ретикулярной формации и заднего гипоталамуса. В этих условиях начинают доминировать восходящие влияния, связанные со структурами переднего гипоталамуса. Именно этим обусловлено и преобладание медленных волн в фоновой активности и возникновение в ответ на афферентные стимулы реакций в виде вспышки синхронных медленных колебаний.

Работами Грина (Green, 1956), Сайера (Sawyer, 1957) и многими другими доказано, что импульсация, возбуждающая секретирующие отделы гипоталамуса и гипофиза и являющаяся, следовательно, пусковым механизмом реакций на стрессорные воздействия, проходит по путям, включающим ретикулярную формацию и задний гипоталамус. Полученные нами факты заставляли пред-

полагать, что введение аминазина вызывает своеобразные изменения во взаимодействии ретикулярной формации и заднего гипоталамуса, с одной стороны, и переднего гипоталамуса — с другой. Несмотря на то что активность переднего гипоталамуса сохранена или даже усилена, раздражители, действие которых блокировано на уровне заднего гипоталамуса и ретикулярной формации, перестают оказывать влияние на гипоталамо-гипофизарную систему. Подавляя задний гипоталамус и ретикулярную формацию, аминазин выключает механизм, регулирующий и запускающий деятельность переднего гипоталамуса и гипофиза. В результате этого из реакций на внешние раздражители выключаются гуморальные компоненты, в осуществлении которых основную роль играют гормоны переднего гипоталамуса и гипофиза. Можно предполагать, что такие взаимоотношения между активностью переднего и заднего гипоталамуса являются существенным компонентом транквилизирующего действия аминазина. Становится невозможным возникновение и осуществление аффективных реакций и реакций, протекающих по типу стресса, неизбежно связанных с активацией гипоталамо-гипофизарной системы и напряженным функционированием вегетативной и эндокринной систем.

Для того чтобы можно было настаивать на справедливости высказанного предположения о механизме транквилизирующего действия аминазина у человека, требовалось провести ряд контрольных исследований. Во-первых, следовало проверить, действительно ли в картине действия аминазина, в изменениях поведения, условно- и безусловнорефлекторной деятельности, играет сколько-нибудь существенную роль падение активности адренергических структур ретикулярной формации и заднего гипоталамуса. Во-вторых, следовало проверить, действительно ли высокая спонтанная активность и доминирование восходящих влияний переднего гипоталамуса на кору мозга сочетается с его своеобразной функциональной изоляцией, в результате которой невозможен запуск механизмов стресса и эмоций.

С целью проверки предположения о том, что в период действия аминазина падает влияние активирующих систем на кору больших полушарий, были проведены две серии исследований.

В первой из них изучались особенности высшей нервной деятельности до и после подкожной инъекции 0.75—1.0 мл раствора адреналина 1 : 1000 и повторно после внутривенного введения 25—100 мг аминазина. Прослеживались изменения: 1) порогов двигательных и вегетативных безусловных оборонительных реакций на электрокожное раздражение, 2) широты генерализации условных двигательных реакций, 3) порогов отчета и порогов сердечно-сосудистых и дыхательных реакций на звуковые раздражители и 4) цепных условных двигательных рефлексов. Оказалось, что инъекция адреналина неизменно вызывала усиление безуслов-

ных двигательных и вегетативных реакций на электрокожное раздражение и снижение их порогов, а также заметное расширение генерализации условных рефлексов. Пороги отчета о действии звуковых раздражителей существенно не изменялись, пороги же вегетативных реакций на эти раздражители обычно заметно снижались, в результате чего возрастал подпороговый диапазон.

После инъекции адреналина наблюдались также изменения величины и формы условных двигательных реакций. Интенсивность их часто возрастала, латентный период укорачивался, часто нарушались цепные двигательные реакции. Движения, которые раньше в определенной последовательности сменяли друг друга, теперь возникали одновременно. Влияние адреналина на двигательные условные реакции зависело от исходного состояния. Если у больного отсутствовали какие-либо двигательные нарушения, то адреналин относительно мало изменял величину и форму двигательных реакций. Если же двигательные реакции были малы, застойны, итеративны, то адреналин в одних случаях устранял эту застойность и превращал тонические реакции в реакции фазические, а в других случаях заметно усиливал итеративность и застойность реакции, делал их еще более тоническими. Во всех исследованиях последующее введение аминазина приводило к устранению или ослаблению изменений нервной деятельности, вызванных адреналином.

Во второй серии исследований адреналин вводился в период наиболее выраженного действия аминазина. Оказалось, что при такой постановке эксперимента инъекции адреналина остаются обычно без эффекта, они не приводят к снижению порогов оборонительных реакций, не влияют на генерализацию условных рефлексов и не изменяют величину и форму двигательных условных реакций.

Таким образом, первая серия экспериментов демонстрирует антагонизм действия адреналина и аминазина в форме срочного устранения вызванных введением адреналина изменений высшей нервной деятельности. Во второй серии экспериментов этот антагонизм выступает в форме блокирования аминазином эффекта, обычного для инъекции адреналина. Следует указать, что антагонизм аминазина и фенамина в отношении условнорефлекторной деятельности был подробно изучен на животных в работах Е. Л. Щелкунова (1960, 1962) и М. Я. Михельсона и Е. Л. Щелкунова (1963).

Электрофизиологическими исследованиями установлено, что изменения функционального состояния коры под влиянием адреналина обусловлено не непосредственным действием его на кору, но усилением тонизирующих влияний восходящих активирующих систем (Bonvallet et al., 1954; Dell et al., 1954; Rothballer, 1956). Сопоставление этих данных с результатами наших исследований,

в которых выявился антагонизм действия адреналина и аминазина, подтверждает ранее высказанное предположение о том, что в развитии изменений нервной деятельности, вызванных аминазином, имеет значение угнетающее действие его на восходящие активирующие системы.

С целью проверки предположения о том, что под влиянием аминазина наступает функциональная блокада гипоталамо-гипофизарной системы, были также проведены две серии исследований.

В первой из них прослеживалось влияние адреналина на количество эозинофилов периферической крови до и после введения аминазина. Известно, что наступающее обычно при действии адреналина падение количества эозинофилов обусловлено активацией ретикулярной формации и заднего гипоталамуса и наступающей в результате этого стимуляции переднего гипоталамуса и гипофиза (Porter, 1953, 1954).

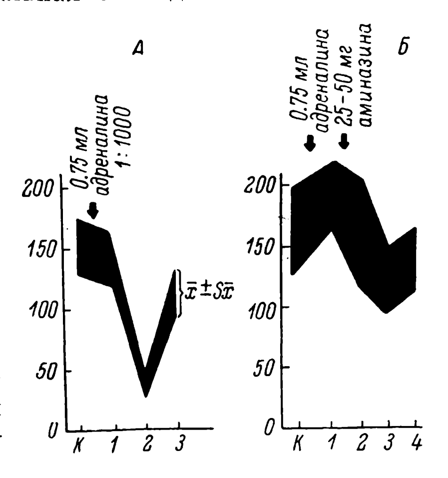


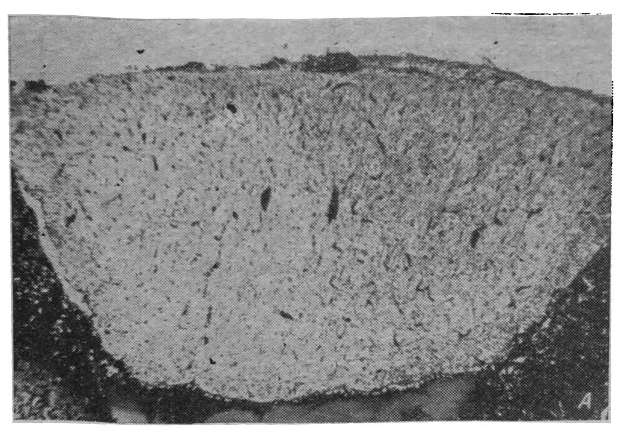
Рис. 17. Изменения адреналиногенной эозинопении в период действия аминазина.

А — реакция на адреналин до введения аминазина; *Б* — то же после введения. *По вертикали* — количество эозинофилов в 1 мм³ крови; *по горизонтали* — время в часах; *К* — контрольное определение. *Стрелки* — введение препаратов.

В наших исследованиях после определения количества эозинофилов периферической крови вводился адреналин в дозе 0.75 мл раствора 1 : 1000 и далее через 1, 2, 3 и 4 часа повторно исследовалось количество эозинофилов. Между 1-м и 2-м часом вводилось 50—100 мг аминазина. В контрольных опытах аминазин не вводился. Проведенные исследования показали, что в период действия аминазина реакция со стороны эозинофилов крови на адреналин заметно слабеет. Если в контрольных опытах после введения адреналина количество эозинофилов снижалось, причем максимальное снижение наблюдалось на 2-м, 3-м часу, то введение аминазина предотвращало эту реакцию (рис. 17). Действие аминазина проявилось также в том, что у больных, продолжительное время получавших аминазин, адреналиногенная эозинопения, как правило, отсутствовала или была выражена слабо уже в контрольных опытах, в которых аминазин не вводился.

Таким образом, эти опыты показывают, что в период действия аминазина гипоталамо-гипофизарная система становится недоступной стимулирующему действию адреналина, к которому эта система обычно высоко чувствительна.

Вторая серия исследований, проведенная А. Л. Поленовым и Л. Я. Балоновым на животных, была направлена на анализ



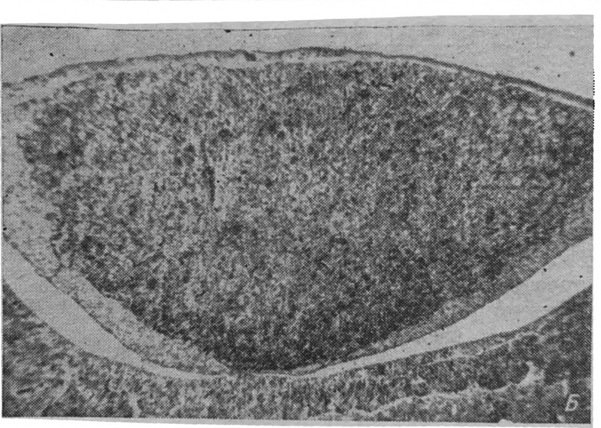


Рис. 18. Влияние аминазина на нейросекреторную активность. Микрофотография главной задней части нейрогипофиза белых крыс. Фиксация жидкостью Буэна. Окраска паральдегид-фуксином и азаном по Гейденгейму. Увел. 8×5 (Поленов и Балонов, 1963).

А — через 15 мин. после болевого раздражения; *Б* — через 15 мин. после болевого раздражения, нанесенного в период действия аминазина.

влияния, которое оказывает аминазин на нейросекреторную активность гипоталамо-гипофизарной системы. Предпринимая эти исследования, мы исходили из положения о том, что биологически

активные вещества нейросекрета являются одним из главных факторов в реализации адаптивных реакций на стрессорные стимулы (Поленов, 1965). В опытах на белых крысах было установлено, что после интенсивного болевого раздражения электрическим током в течение 2—30 мин. происходит резкое уменьшение нейросекреторных включений в главной задней части нейрогипофиза за счет выброса их в сосудистое русло (рис. 18, *А*). У крыс, получавших до раздражения током аминазин, количество нейросекрета заметно не изменялось (рис. 18, *Б*) или отмечалось даже накапливание его (Поленов и Балонов, 1963). Следовательно, аминазин препятствует выходу нейросекрета в капилляры и тем блокирует пусковой механизм стрессорных реакций.

Таким образом, эти исследования подтвердили высказанное ранее предположение о том, что в основе транквилизирующего действия аминазина лежат два механизма: 1) снижение активности ретикулярной формации, заднего гипоталамуса и неспецифических ядер таламуса и, следовательно, ослабление их восходящих активирующих влияний на кору мозга и 2) доминирование восходящих генерализованных влияний переднего гипоталамуса при одновременной функциональной блокаде гипоталамо-гипофизарной системы. Имеются основания считать, что возникающие в период действия аминазина изменения условнорефлекторной деятельности и функции слуха обусловлены изменением характера восходящих влияний. Своеобразное угнетающее действие аминазина на моторику объясняется, вероятно, тем, что аминазин понижает активность тех зон ретикулярной формации, которые оказывают нисходящее, облегчающее влияние на спинальные мотонейроны. Очевидно также, что изменения моторных функций связаны с вызываемым аминазином угнетением активности таламо-стриарных систем.

КЛИНИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКИ АТИПИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ НА ВВЕДЕНИЕ АМИНАЗИНА

Введение аминазина, как указывалось, оказывает обычно выраженный транквилизирующий эффект. Однако в период действия препарата могут возникать состояния, резко отличающиеся по своей клинической картине от типического аминазинового синдрома. Так, Делей, Деникер и Харль (Delay et al., 1952), Е. А. Попов и Т. А. Невзорова (1956), В. Гавличек (1959), Н. Н. Трауготт и сотр. (1962) и многие другие указывали, что аминазин как при однократном, так и при систематическом его применении может вызывать не успокоение, но усиление напряженности, тревоги и страха, не утрату двигательной инициативы и активности, но моторное беспокойство и неукротимое стремление

к движению, не сонливость и углубление сна, но поверхностный сон с яркими сновидениями.

Равным образом и в эксперименте введение аминазина может вызывать на короткое время, казалось бы, не свойственные ему эффекты — не снижение электрической активности коры мозга, а ее усиление, не подавление сосудистых реакций, а их усиление, не безразличие в отношении различных афферентных раздражений, а повышенную к ним чувствительность. Такие атипичные картины мы наблюдали в 45% исследований. Однако в подавляющем большинстве случаев они возникали на короткое время и не препятствовали развитию характерной для действия аминазина реакции. На основании клинического и экспериментального изучения нами были выделены четыре формы атипических реакций на введение аминазина.

Состояние аффективного возбуждения. Это состояние обычно возникало в течение первых 15 мин. после введения аминазина и предшествовало развитию типической картины действия препарата. Больные начинали жаловаться на какое-то тягостное чувство, беспокойство, непонятный страх и подавленность, на лице появлялось выражение растерянности, тоскливого недоумения и страдания. Быстро нарастали тревога и ажитация — больные рыдали, метались, стонали. У бредовых больных нарастание тревоги сочеталось с увеличением аффективной насыщенности бреда, усилением злобности и негативизма. Состояние аффективного возбуждения было кратковременным, через несколько минут, реже через 20—30 мин., оно постепенно стихало и сменялось типичной картиной действия аминазина. После того как действие аминазина проходило, состояние аффективного возбуждения оказывалось частично или полностью амнезированным.

Экспериментальные исследования также указывали на то, что характерной особенностью состояния аффективного возбуждения является резкое усиление деятельности больных пунктов коры больших полушарий. В словесном эксперименте усиливались вегетативные реакции на аффективно-значимые слова. Слова-раздражители, связанные с бредом и до введения аминазина обычно вызывавшие отказные или уклончивые ответы, теперь начинали вызывать пространные бредовые высказывания, сопровождавшиеся яркими мимическими и вегетативными реакциями. Такие же реакции часто появлялись и при предъявлении, казалось бы, индифферентных слов.

Усиление деятельности больных пунктов коры определяло и другие особенности кортикальной деятельности при состояниях аффективного возбуждения. При усилении аффективного напряжения появлялись колебания латентного периода и величины условных рефлексов, они становились нестойкими, широко генерализованными, нарушались дифференцировки. На высоте аффективного напряжения условные рефлексы могли на время

исчезать вовсе. Аудиометрия выявила значительные колебания отчета порогов о звуковых раздражителях.

Характерным оказался для состояний аффективного возбуждения и комплекс изменений безусловнорефлекторной деятельности. Заметно усиливались синокаротидные рефлексы, рефлекс

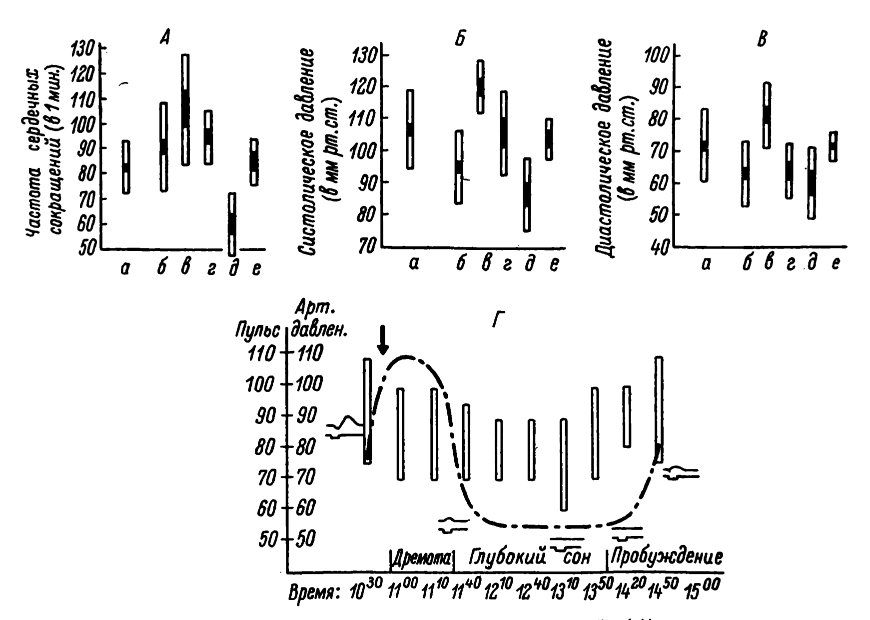


Рис. 19. Изменения частоты сердечных сокращений (*А*), систолического (*Б*) и диастолического (*В*) давления в период действия аминазина.

а — до введения аминазина; *б* — при типичной картине действия препарата; *в* — при состояниях аффективного возбуждения; *г* — при двигательной расторможенности; *д* — при глубоком сне; *е* — при состояниях следовой экзальтации.

Г — изменения частоты пульса (*кривая*) и артериального давления (*столбики*) при типичной картине действия аминазина и в состоянии глубокого сна у больной Ф. *Стрелка* — момент введения аминазина. *Рядом с кривой* — схема изменений интенсивности синокаротидных рефлексов. *Снизу* — отметка раздражителя.

Ашнера, реакции на запах нашатырного спирта и сосудистые реакции на холодовое раздражение (рис. 1). Отчетливо повышалось систолическое и диастолическое артериальное давление и увеличивалась частота сердечных сокращений (рис. 19). Снижались пороги двигательных и вегетативных реакций на болевое электрокожное раздражение (рис. 20, *А*), а сами реакции становились более выраженными.

Можно думать, что повышение доминантности больных пунктов, характерное для состояний аффективного возбуждения, оживление безусловных оборонительных рефлексов и нарастание

прессорного тонуса сердечно-сосудистой системы тесно связаны и отражают собой усиление функции адренергических структур ретикулярной формации ствола мозга. На это указывают и электрофизиологические исследования. Как уже отмечалось, в случаях, когда введение аминазина вызывает преходящую тревогу и аффективное возбуждение, реакции десинхронизации на афферентные стимулы становились более выраженными, чем обычно, а в фоновой ритмике возрастало количество низковольтных частых колебаний.

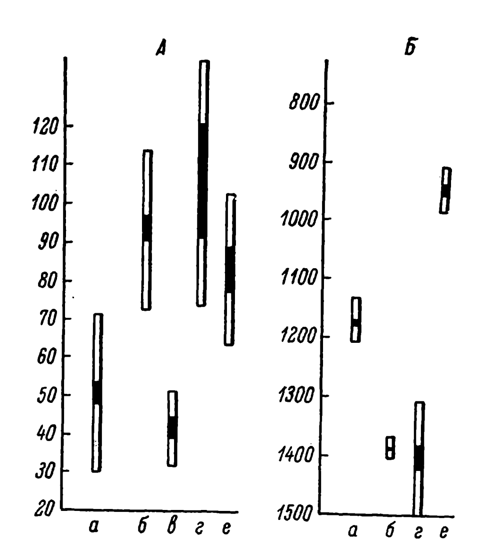


Рис. 20. Изменения болевой чувствительности и генерализации условных рефлексов в период действия аминазина.

А — пороги двигательных реакций на электрокожное раздражение; *по вертикали* — напряжение тока в вольтах. Б — генерализация условных двигательных рефлексов, выработанных на речевом подкреплении (тон 1500 гц — положительный сигнал, тон 500 гц — дифференцировочный); *по вертикали* — частота тона в гц. Остальные обозначения те же, что на рис. 19.

Состояние двигательной расторможенности. Это состояние также возникало в первые минуты после введения аминазина. Больные становились суетливыми, непрерывно меняли позу, появлялось много лишних движений. Мимика оживлялась, жесты делались размашистыми. Двигательное беспокойство могло быстро нарастать, больные внезапно вскакивали, пытались ходить или бегать. Иногда поведение заметно не изменялось, но больные повторяли, что им хочется встать, ходить, что им трудно лежать, и они испытывают непреодолимое желание двигаться. К этим состояниям обычно сохранялось критическое отношение, больные с некоторым недоумением и беспокойством говорили о своей чрезмерной подвижности как о чем-то им чуждом, непонятном, подчеркивали насильственный характер движений. Двигательная расторможенность обнаруживалась у некоторых больных появлением манерных движений, вычурных поз, гримас. Состояние двигательной расторможенности длилось до 30—45 мин., а иногда и дольше. Оно протекало волнообразно, то несколько затихало или даже сменялось на время обездвиженностью и дремотой, то вспыхивало с новой силой.

Экспериментальными исследованиями было установлено, что величина двигательных рефлексов в период расторможенности возрастала (рис. 21, *А*), а латентный период их укорачивался, появлялось множество интерсигнальных реакций. Движения становились более диффузными, в реакцию вовлекались мышечные группы, ранее в ней не участвовавшие. Так, если до введения аминазина больной нажимал на баллон пальцами одной руки,

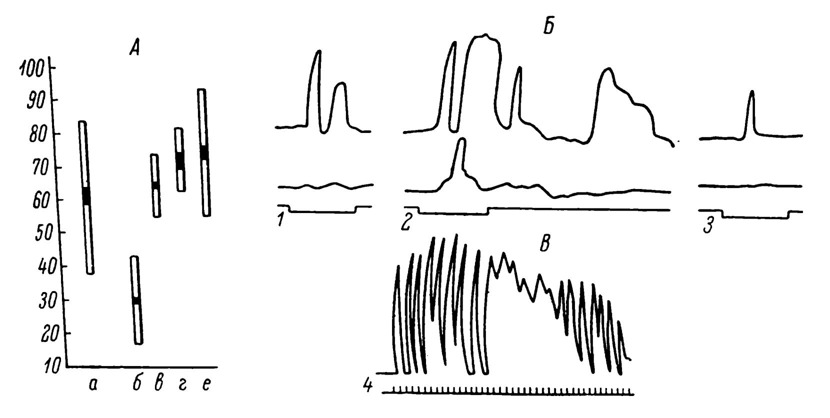


Рис. 21. Изменения величины и характера условных двигательных реакций в период действия аминазина.

А — величина двигательных реакций в условных единицах (обозначения те же, что на рис. 19); *Б* — характер двигательных реакций: *1* — до введения аминазина, *2* — при состоянии двигательной расторможенности, *3* — при типичной картине действия аминазина. *Сверху вниз*: запись движений правой руки, запись движений левой руки, отметка условного раздражителя. *В* — появление спастичности и трансформации ритма при ритмических двигательных реакциях в состояниях двигательной расторможенности: *4* — сигнал к движению.

то в состоянии двигательной расторможенности тот же условный сигнал вызывал движения не только кисти, но и плеча, другой руки и ног (рис. 21, *Б*). Изучение цепных условных двигательных реакций показало, что движения, которые раньше чередовались в определенной последовательности, теперь могут возникать одновременно. При быстрой смене сгибательных и разгибательных движений в заданном ритме эти движения происходят с задержкой и не доводятся до конца, т. е. возникает спастичность, которая может привести к трансформации ритма (рис. 21, *В*).

Безусловные рефлексы (реакции на болевые раздражения, синокаротидные рефлексы и др.) при состояниях двигательной расторможенности оставались такими же, какими были до введения аминазина, либо оказывались угнетенными, как при типичной картине действия препарата, и лишь значительно реже они становились более выраженными. Изменения систолического

и диастолического давлений и частоты сердечных сокращений были малы и статистически недостоверны.

Таким образом, наиболее характерной особенностью состояний двигательной расторможенности являются изменения протекания двигательных реакций — увеличение их интенсивности, диффузность и затруднение при смене одних движений другими. Эти признаки указывают на усиление активности стриопаллидарной системы; вероятно, активизируются и нисходящие облегчающие ретикуло-спинальные системы.

Состояние глубокого сна. Как указывалось, при типичном аминазиновом синдроме даже в периоды, когда больной выглядит спящим, он адекватно реагирует на условные сигналы, выполняет речевые задания, а порог отчета о звуковых раздражениях существенно не изменяется. На фоне этого своеобразного сна могут возникать состояния, при которых любая кортикальная деятельность становилась неосуществимой. Исчезали все ранее выработанные условные реакции, и невозможным было образование новых условных рефлексов. Больной переставал отвечать на вопросы и не выполнял каких-либо речевых заданий. Отсутствовал отчет о звуковых раздражителях даже большой интенсивности (100 дб). Эти состояния, обозначенные нами как глубокий сон, характеризовались также наибольшим падением электрической активности мозга и наиболее глубоким угнетением безусловных рефлексов. В эти периоды отсутствовали двигательные и вегетативные реакции на индифферентные световые, звуковые и тактильные раздражения, а также на болевые раздражения (электрокожные), даже значительные по интенсивности. Глубоко были подавлены синокаротидные рефлексы, рефлексы Ашнера, реакции на холодовое раздражение и на запах нашатырного спирта. При состояниях глубокого сна отмечалось и наибольшее снижение прессорного тонуса, именно в это время имело место максимальное по выраженности падение систолического и диастолического давления. Наряду с этим возникала резкая брадикардия, которая указывала на подавление рефлекторных механизмов, направленных на компенсацию сниженного давления и на поддержание сосудистого тонуса (рис. 19, *Г*).

Состояние глубокого сна обычно было непродолжительным. Повторное испытание условных раздражителей могло переводить глубокий сон в обычную аминазиновую дремоту, что обнаруживалось появлением ответов на вопросы и реакций на условные сигналы. Подобного пробуждающего действия не оказывало повторное применение безусловных, в том числе болевых, раздражителей.

Таким образом, состояние глубокого сна отличается от типичной картины действия аминазина не только большим подавлением безусловных рефлексов, но и тем, что затруднено проведение возбуждения по специфическим афферентным путям и глу-

боко угнетена замыкательная функция коры мозга. Остается неясным, является ли это угнетение результатом непосредственного действия аминазина на корковые клетки, или следствием резкого падения активирующих влияний на кору больших полушарий. По-видимому, справедливо последнее предположение. Об этом свидетельствует тот факт, что глубина сна уменьшалась при повторном испытании условных сигналов и что подобного пробуждающего действия не имели болевые стимулы.

Состояние следовой экзальтации. Это состояние возникало через 2—6 час. после введения аминазина, в период окончания действия препарата. Больные оставались еще малоподвижными, казались еще вялыми, однако на смену эмоциональной индифферентности, безразличию, характерным для типичной картины действия аминазина, приходило своеобразное эмоциональное смягчение. Больные становились более доверчивыми, более благодушными, чем обычно, иногда они отмечали некоторое повышение настроения.

Экспериментальные исследования в период следовой экзальтации дали следующие результаты. Величина двигательных условных рефлексов возрастала, латентный период их укорачивался. Однако в отличие от застойных и диффузных движений, наблюдавшихся при состояниях двигательной расторможенности, двигательные реакции оказывались здесь быстрыми, фазическими. Генерализация условных рефлексов значительно расширялась, при этом иногда наблюдалось частичное или полное растормаживание дифференцировок (рис. 20, *Б*). При испытании комплексных условных раздражителей часто растормаживались реакции на отдельные компоненты комплекса. В словесном эксперименте появлялось большое число многословных ответов.

Безусловнорефлекторная деятельность в период следовой экзальтации оставалась еще подавленной, пороги двигательных и вегетативных реакций на болевое (электрокожное) раздражение были повышены, а реакции на запах нашатырного спирта, синокаротидные рефлексы и рефлекс Ашнера угнетены. Следовательно, в этом периоде еще сохранялись те изменения безусловных рефлексов, которые имели место при типичной картине действия аминазина. Необходимо указать, что о появлении состояния следовой экзальтации легче было судить по результатам экспериментального исследования кортикальной деятельности, чем по данным клинического наблюдения.

Таким образом, в период окончания действия аминазина возникает состояние, при котором своеобразное облегчение кортикальной деятельности в виде расширения генерализаций условных рефлексов и ослабления активного коркового торможения сочетается с глубоким угнетением безусловнорефлекторной деятельности. Возникает вопрос — почему сужение генерализации

условных рефлексов, свойственное типичному аминазиновому синдрому, сменилось ее расширением?

Расширение генерализации условных рефлексов наблюдается при усилении активности неспецифических ядер таламуса (см. гл. 2), а угнетение безусловных рефлексов, как указывалось, свидетельствует о сниженной активности структур заднего гипоталамуса и ствола мозга. Исходя из этих данных, нами было высказано предположение, что следовая экзальтация возникает в период, когда неспецифические ядра таламуса уже свободны от действия аминазина, а активирующие системы заднего гипоталамуса и ретикулярной формации еще глубоко подавлены. Вероятно, неспецифические системы зрительных бугров освобождаются от действия аминазина раньше, чем ретикулярная формация ствола мозга, в результате чего выявляется существующий между этими системами функциональный антагонизм.

Рядом исследований показано (Vogt, 1953, 1954, 1959; Bogdanski, Udenfriend, 1956; Shore et al., 1957), что адренергические структуры сконцентрированы преимущественно в ретикулярной формации ствола и гипоталамуса. По-видимому, с этим связана наибольшая чувствительность ретикулярной формации ствола к адреналитическому действию аминазина и более позднее по сравнению с таламическими системами освобождение ее от действия препарата. То, что аминазин может в определенных условиях усиливать активность неспецифических ядер таламуса, отмечали Монье (Monnier, 1957), Ганглов и Монье (Gangloff, Monnier, 1957), Соллертинская и соавт. (1967).

Факторы, способствующие развитию атипических реакций. Одним из таких факторов являются особенности психопатологического синдрома. На табл. 2 представлена частота возникновения перечисленных атипических реакций при различных синдромах. Статистический анализ данных, приведенных в таблице, показывает, что появление состояний аффективного возбуждения характерно для больных с галлюцинаторно-параноидными синдромами и синдромом тревожно-бредовой депрессии, а состояние двигательной расторможенности — для больных, у которых в прошлом или в период исследования имел место ступорозный или гебефренический синдромы. Состояние глубокого сна и состояние следовой экзальтации наблюдаются при всех синдромах примерно с одинаковой частотой. Кажущееся преобладание глубокого сна при депрессии без тревоги и бреда, так же как преобладание следовой экзальтации при тревожной депрессии и галлюцинаторно-параноидном синдроме, при нашем числе наблюдений статистически недостоверно.

Таким образом, при наличии определенных синдромов (бредового и гебефренно-кататонического) начальный эффект действия аминазина может быть прямо противоположен его дальнейшему действию, причем картина атипической реакции зависит от

Таблица 2

Частота возникновения атипичных реакций на введение аминазина при различных психопатологических синдромах

Эффект введения аминазина	Тревожная депрессия	Депрессия без тревоги и страха	Галлюцинаторно-параноидный синдром	Гебефренно-кататонический синдром	Гипоманиакальное состояние	Состояние ремиссии	Всего
Аффективное возбуждение	17	—	11	—	—	—	28
Двигательная расторможенность .	1	1	2	11	1	1	17
Глубокий сон . . .	4	8	9	4	3	—	28
Следовая экзальтация .	10	5	16	3	—	2	36
Всего .	32	14	38	18	4	3	109

особенностей клинической картины психоза. При бредовом синдроме, при котором в исключительном состоянии находится система больного пункта, атипическая реакция на аминазин определяется усилением деятельности этой системы. При гебефренных состояниях и ступорозных синдромах, которые характеризуются патологическим состоянием моторных центров, атипические реакции выражаются состоянием двигательной расторможенности. Следовательно, первая фаза действия аминазина проявляется усилением функции пораженных систем.

Другим фактором, определяющим развитие атипических реакций, является а к т и в н о с т ь   а д р е н е р г и ч е с к и х   с и с т е м ствола мозга и гипоталамуса. Как видно из табл. 3, предварительная инъекция 1 мл адреналина в растворе 1 : 1000 за-

Таблица 3

Влияние предварительной инъекции адреналина на частоту возникновения атипичных реакций на аминазин

Эффект введения аминазина	Частота возникновения атипичных реакций (в %)	
	до инъекции адреналина	после инъекции адреналина
Аффективное возбуждение	9.7	45.0
Двигательная расторможенность .	6.3	25.0
Глубокий сон	11.3	8.3
Следовая экзальтация .	12.7	50.0

Таблица 2

Частота возникновения атипичных реакций на введение аминазина при различных психопатологических синдромах

Эффект введения аминазина	Тревожная депрессия	Депрессия без тревоги и страха	Галлюцинаторно-параноидный синдром	Гебефренно-кататонический синдром	Гипоманиакальное состояние	Состояние ремиссии	Всего
Аффективное возбуждение	17	—	11	—	—	—	28
Двигательная расторможенность	1	1	2	11	1	1	17
Глубокий сон	4	8	9	4	3	—	28
Следовая экзальтация	10	5	16	3	—	2	36
Всего	32	14	38	18	4	3	109

особенностей клинической картины психоза. При бредовом синдроме, при котором в исключительном состоянии находится система больного пункта, атипическая реакция на аминазин определяется усилением деятельности этой системы. При гебефренных состояниях и ступорозных синдромах, которые характеризуются патологическим состоянием моторных центров, атипические реакции выражаются состоянием двигательной расторможенности. Следовательно, первая фаза действия аминазина проявляется усилением функции пораженных систем.

Другим фактором, определяющим развитие атипических реакций, является активность адренергических систем ствола мозга и гипоталамуса. Как видно из табл. 3, предварительная инъекция 1 мл адреналина в растворе 1 : 1000 за-

Таблица 3

Влияние предварительной инъекции адреналина на частоту возникновения атипичных реакций на аминазин

Эффект введения аминазина	Частота возникновения атипичных реакций (в %)	
	до инъекции адреналина	после инъекции адреналина
Аффективное возбуждение	9.7	45.0
Двигательная расторможенность	6.3	25.0
Глубокий сон	11.3	8.3
Следовая экзальтация	12.7	50.0

метно изменяла характер реакций на последующее введение аминазина. В этих условиях значительно чаще возникали состояния аффективного возбуждения и двигательного растормаживания, возрастала частота состояний следовой экзальтации и реже наблюдалось состояние глубокого сна.

Известно, что адреналин повышает активность адренергических структур и вместе с тем усиливает нисходящие облегчающие влияния (Bonvallet et al., 1954; Dell et al., 1954; Rothballer, 1956, 1957). Отсюда следует, что учащение атипических реакций типа аффективного возбуждения и двигательного растормаживания в результате предварительного введения адреналина является прямым доказательством того, что возникновение этих состояний связано с возбуждением адренергических структур ствола мозга и гипоталамуса. Тот факт, что введение адреналина уменьшает возможность возникновения глубокого сна и учащает возникновение состояний следовой экзальтации, заставляет предполагать, что адреналин ослабляет и укорачивает действие аминазина. Следует отметить, что антагонизм аминазина и адреномиметических средств (в том числе фенамина и адреналина), как указывалось, подчеркивался многими исследователями.

Наконец, еще одним фактором, влияющим на развитие атипических реакций, является дозировка вводимого препарата. Состояние аффективного возбуждения и состояние двигательной расторможенности чаще возникают при меньших дозах аминазина ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}} = 25 \pm 4$ мг) по сравнению с теми, при которых возникает только типическая картина действия препарата ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}} = 40 \pm 3$ мг). В диапазоне применявшихся доз не обнаружено зависимости между величиной дозы и частотой возникновения состояний глубокого сна и следовой экзальтации.

Таким образом, при применении малых доз облегчается возможность выявления атипических реакций со стороны избирательно пораженных систем мозга.

Итак, данные многочисленных экспериментальных исследований показывают, что транквилизирующее действие аминазина обусловлено сложным перераспределением активности глубоких структур мозга. Аминазин неизменно и глубоко подавляет активность заднего гипоталамуса, ретикулярной формации ствола мозга, неспецифических ядер таламуса и базальных ядер. В этих условиях доминирующими становятся генерализованные восходящие влияния структур переднего гипоталамуса, активность которого не только не угнетается, но даже возрастает. Однако сохранившие свою активность структуры переднего гипоталамуса оказываются в своеобразной функциональной изоляции. Блокируя задний гипоталамус и ретикулярную формацию, аминазин выключает пусковые механизмы гипоталамо-гипофизарной си-

стемы, в результате чего становится невозможным развитие аффективных реакций и реакций типа стресса, за осуществление которых в большой мере ответственна секреторная активность этой системы (рис. 22, *А*).

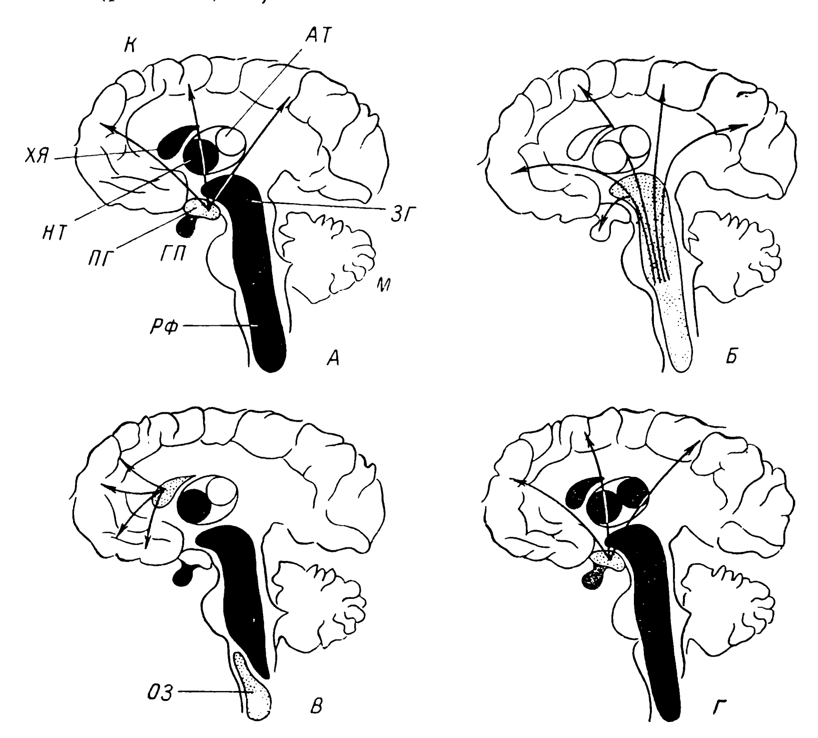


Рис. 22. **Схема изменения активности глубоких структур мозга в период действия аминазина.**

А — типический эффект введения аминазина; *Б* — состояние аффективного возбуждения; *В* — состояние двигательной расторможенности; *Г* — глубокий сон. *К* — кора; *ХЯ* — хвостатые ядра; *НТ* — неспецифические ядра таламуса; *АТ* — ассоциативные ядра таламуса; *ПГ* — передний гипоталамус; *ЗГ* — задний гипоталамус; *РФ* — ретикулярная формация; *ГП* — гипофиз; *М* — мозжечок; *ОЗ* — облегчающая зона ретикулярной формации. *Черным* обозначены структуры, активность которых подавлена; *точками* структуры, активность которых усилена.

Доминированию восходящих синхронизирующих влияний переднего гипоталамуса при диффузном угнетении активирующих систем ствола мозга, заднего гипоталамуса и таламуса сопутствует своеобразный комплекс изменений нервной деятельности, который, по-видимому, и определяет особенности поведения, характерные для транквилизирующего эффекта. В период действия аминазина, и в состояниях дремоты, и в состоянии аминазинового сна сохраняются как положительные и тормозные простые услов-

ные рефлексы, так и сложные формы системной деятельности. В этом периоде возможно и образование новых простых и сложных связей, за исключением условных оборонительных рефлексов. Однако эти вновь образованные в период действия аминазина условные двигательные рефлексы отличаются рядом особенностей. Они мало генерализованы, строго специализированы, малы по величине, не сопровождаются сопутствующими и выразительными движениями, а также вегетативными изменениями и усилением электрической активности коры мозга. Выработанные в этом периоде новые условные связи, как и любая осуществляющаяся в это время кортикальная деятельность, амнезируются, они плохо сохраняются в памяти, и воспроизведение их по окончанию транквилизирующего эффекта невозможно или глубоко дефектно. Своеобразно изменена и деятельность анализаторов: несмотря на то что чувствительность слухового прибора не изменена, резко затрудняется выделение полезных сигналов из шума. Маскирующее действие шума особенно возрастает в отношении речевых сигналов.

Таким образом, вызванное аминазином подавление активирующих систем мозга и доминирование синхронизирующих влияний переднего гипоталамуса на кору сопровождается изменениями нервной деятельности, которые направлены на максимальное сужение объема реакций на внешние стимулы. Глубоко угнетены оборонительные тенденции поведения. Сигналы, могущие стать источником реакций, плохо выделяются из массы других раздражений, не могут вызвать ни аффективных реакций, ни сколько-нибудь выраженного оживления электрической активности мозга и не оставляют следа в нервной системе, а сами реакции строго дифференцированы, экономны и лишены экспрессии. Какова бы ни была степень выраженности этих изменений, тенденция, характеризующая их (подавление оборонительных форм поведения, уменьшение общей двигательной активности, сохранение замыкательной функции с последующей амнезией вновь образованных связей), наблюдается при всех типичных картинах действия аминазина.

Клинические и экспериментальные данные свидетельствуют о том, что аминазин не всегда приводит к двигательному и аффективному успокоению. В известных условиях он может на короткое время вызвать прямо противоположный эффект. Удается выделить четыре формы атипических реакций на введение аминазина: 1) состояние аффективного возбуждения, возникающее в результате усиления активности адренергических структур заднего гипоталамуса и ствола мозга (рис. 29, *Б*); 2) состояние двигательного растормаживания, зависящее от преимущественного усиления активности ядер стриопаллидарной системы и нисходящих облегчающих систем ретикулярной формации (рис. 22, *В*); 3) состояние следовой экзальтации, обусловленное тем, что в пе-

риод окончания действия аминазина усиливается влияние неспецифических систем таламуса на кору мозга при сохраняющемся еще подавлении активности ретикулярной формации ствола и заднего гипоталамуса; 4) состояние глубокого сна, при котором в отличие от типичной картины действия аминазина не только угнетается функция восходящих активирующих систем, но затрудняется проведение возбуждения по специфическим афферентным путям и подавляется замыкательная функция коры мозга (рис. 22, *Г*). Частота возникновения атипических реакций зависит от особенностей психопатологического синдрома, локализации поражения и от дозировки препарата. Атипические реакции обычно непродолжительны, они возникают как эпизод на фоне обычного типичного действия аминазина. Возникновение их не является противопоказанием для проведения аминазинотерапии.

Литература

Авруцкий Г. А. 1964. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М.

Агафонов В. Г. 1956. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 56, стр. 94.

Александровский Ю. А., В. В. Бориневич, М. Г. Ширина. 1962. В кн.: Психофармакологические препараты. М., стр. 377.

Алешин В. Б. и Л. А. Ус. 1960. Пробл. эндокринол., № 3, стр. 32.

Анохин П. К. 1957. Физиол. журн. СССР, т. 43, стр. 1072.

Анохин П. К. 1959. Журн. высш. нервн. деят., т. 9, стр. 189.

Анохин П. К. В кн.: Электроэнцефалографическое исследование высшей нервной деятельности. М., стр. 241.

Анохин П. К. 1963. В кн.: Высшая нервная деятельность. М., стр. 86.

Анохин П. К. 1964. В кн.: Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы. М., стр. 132.

Антер И. М., А. Д. Таранская, Н. М. Литвинова. 1958. В кн.: 18-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл., ч. 1, Л., стр. 26.

Асафов Б. Д. 1964. В кн.: Электрофизиологические исследования в клинике и экспертной практике. Л., стр. 27.

Асямолова И. А. 1959. В кн.: Исследование по эволюции нервной деятельности. Л., стр. 199.

Багров Я. Ю. и М. М. Соколова. 1966. Пробл. эндокринол. и гармонотерапии, № 5, стр. 103.

Багров Я. Ю., Л. Я. Балонов, Т. Н. Соллертинская. 1966. В кн.: Физиология и патофизиология гипоталамуса, М., стр. 87.

Бамбас Б. С., Г. Д. Глод, Л. И. Ландо, А. П. Левкович, Г. К. Тарасов, Н. М. Хазен. 1956. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 56, стр. 121.

Банщиков В. М., Т. А. Невзорова, Е. С. Орловская, И. С. Романова. 1962. В кн.: Терапия психических заболеваний, М., стр. 148.

Батуев А. С. 1962. Физиол. журн. СССР, т. 48, стр. 1010.

Бирюков Д. А. 1958. В кн.: Влияние аминазина на центральную нервную систему. Л., стр. 7.

Братусь Н. В. 1959. Патол. физиол. и экспер. терапия, т. 3, № 5, стр. 56.

Брэдли П. 1962. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., стр. 119.

Буторин В. И. 1963. В кн.: Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность. Матер. симпозиума. Л., стр. 3.

Быстшановска Т. 1965. Клиническая аудиология. Варшава.
Вальдман А. В. 1963. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., стр. 9.
Вальдман А. В., З. Н. Иванова, Г. В. Ковалев, В. П. Лебедев, А. И. Шаповалов. 1960. В кн.: Матер. конф., посв. фармакол. и клиническому применению транквилизаторов. Л., стр. 14.
Вальдман А. В., З. Н. Иванова, Г. В. Ковалев, В. П. Лебедев, А. И. Шаповалов. 1961. Физиол. журн. СССР, т. 47, стр. 852.
Ван Тай-ань и М. Г. Белехова. 1961. Физиол. журн. СССР, т. 47, стр. 19.
Воеводина О. Н., Л. И. Гаврилова, И. В. Данилов. 1959. В кн.: IX съезд физиол., биохимиков, фармакол. Тез. докл., т. I, Минск, стр. 134.
Воронин Л. Г., Э. С. Толмасская, К. Г. Гусельникова, В. И. Гусельников. 1960. В кн.: Матер. 1-й научн. конф., посв. пробл. физиол., морфол., фармакол. и клиники ретикул. формации мозга. М., стр. 28.
Вязовская Р. Д. 1960. Пробл. эндокринол., № 3, стр. 32.
Гавличек В. 1959. Физиол. журн. СССР, т. 45, стр. 93.
Галенко В. Е., И. Ю. Осберг, В. Д. Азбукина. 1956. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 56, стр. 162.
Гвишиани Г. 1959. Журн. высш. нервн. деят., т. 9, стр. 277.
Гельхорн Э. и Дж. Луфборроу. 1966. Эмоции и эмоциональные расстройства. М.
Гершуни Г. В. 1959. В кн.: Физиологические методы в клинической практике. Л., стр. 349.
Гринберг Г. И. и Р. А. Засосов. 1957. Основы физиологии и методы функциональных исследований слухового, вестибулярного и обонятельного анализаторов. Л.
Демидова Л. П. и Г. К. Тарасов. 1956. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 56, стр. 192.
Зак Н. Н. 1957. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 57, стр. 750.
Зачиняева И. А. 1959. В кн.: Научн. конф., посв. 110-й годовщине со дня рожд. И. П. Павлова. Тез докл., Рязань, стр. 65.
Иванова В. В. 1959. Фармакол. и токсикол., т. 22, № 5, стр. 397.
Ильюченок Р. Ю. 1965. Нейро-гуморальные механизмы ретикулярной формации ствола мозга. М.
Каминский С. Д. и В. И. Савчук. 1956. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 56, стр. 104.
Киллам К. и Е. Киллам. 1962. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., стр. 109.
Костенецкая Н. А. 1958. В кн.: Влияние аминазина на центральную нервную систему. Л., стр. 12.
Кудрявцева Н. И. 1959. В кн.: Ежегодник тр. Инст. экспер. мед. АМН СССР за 1958 г., Л., стр. 38.
Кукуев Л. А. и В. А. Абовян. 1959. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 59, стр. 182.
Кулланда К. М. 1964. В кн.: Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы. М., стр. 220.
Купалов П. С. 1958. В кн.: Влияние аминазина на центральную нервную систему. Л., стр. 15.
Лебедев В. П. 1961. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., стр. 211, 223 и 234.
Ливанов М. Н., Н. А. Гаврилова, А. С. Асланов. 1964. Журн. высш. нервн. деят., т. 14, стр. 185.
Лурия А. Р. 1962. Высшие корковые функции человека. М.

Макаров Ю. А. 1960. В кн.: Матер. 1-й научн. конф., посв. пробл. физиол., морфол., фармакол. и клинике ретикул. формации мозга. М., стр. 75.
Машковский М. Д. 1955. Мед. пром., т. 4, стр. 32.
Машковский М. Д. 1956. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 56, стр. 81.
Машковский М. Д. 1959. В кн.: Химия и медицина, вып. 9, М., стр. 5.
Михельсон М. Я. и Е. Л. Щелкунов. 1963. В кн.: Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность. Матер. симпозиума. Л., стр. 43.
Муравьева Н. П. 1960. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 60, стр. 194.
Наджаров Р. А., Т. Н. Морозова, А. Б. Смулевич. 1962. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., стр. 53.
Невзорова Т. А. 1959. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 59, стр. 160.
Невзорова Т. А. 1961. Аминазин в клинической и амбулаторной практике. М.
Олдз С. 1962. В кн.: Ретикулярная формация мозга. М., стр. 588.
Беймер И. А. 1960. Электроэнцефалографическое исследование высшей нервной деятельности человека. Дисс. Л.
Поленов А. Л. 1965. Функциональная морфология нейросекреторных элементов промежуточного мозга в ряду позвоночных. Л.
Поленов А. Л. и Л. Я. Балонов. 1963. Пробл. эндокринол. и гормонотерапии, № 5, стр. 40.
Поппе К. К. 1960. В кн.: Вопросы клиники, патогенеза и лечения психических заболеваний. М., стр. 191.
Попов Е. А. и Т. А. Невзорова. 1956. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 56, стр. 559.
Ржевкин С. Н. 1936. Слух и речь в свете современных физических исследований. М.—Л.
Робинер И. С. 1956. Журн. высш. нервн. деят., т. 6, стр. 776.
Савчук В. И. 1960. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 60, стр. 182.
Серейский М. Я., Э. С. Толмасская, Р. Г. Голодец, Н. Ф. Самтер. 1959. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 59, стр. 155.
Смулевич А. Б. 1959. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 59, стр. 177.
Снежневский А. В. 1961. Клинич. медицина, № 10, стр. 126.
Снежневский А. В. 1962. Вестн. АМН СССР, вып. V, стр. 7.
Соллертинская Т. Н, Я. Ю. Багров, Л. Я. Балонов. 1965. Журн. эволюц. биохимии и физиол., т. I, стр. 281.
Соллертинская Т. Н., Я. Ю. Багров, Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1966. В кн.: 2-я Всесоюзная конф. по вопр. физиол. вегет. нервн. сист. Тез. докл. Ереван, стр. 141.
Соллертинская Т. Н., Я. Ю. Багров, Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1967. В кн.: Современные психофармакологические средства, вып. 2. М., стр. 167.
Тарасов Г. К. 1956. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 56, стр. 146.
Тарасов Г. К. 1957. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 57, стр. 1529.
Тарасов Г. К. 1958. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 58, стр. 234.
Тарасов Г. К. 1962. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., стр. 44.
Тарасов Г. К. и Л. П. Демидова. 1958. Лечение аминазином психически больных (методические материалы). М.
Тимофеев Н. Н. 1958. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 58, стр. 129.
Тищенко М. И. и А. И. Шаповалов. 1961. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., стр. 100.
Тонких А. Б. 1960. В кн.: Матер. 1-й научн. конф., посв. пробл. физиол., морфол., фармакол. и клиники ретикул. формации мозга. М., стр. 104.

(Т р а у г о т т Н. Н.) N. T r a u g o t t. 1964. В кн.: Internat. Congr. Social, Psychiatr., London, p. 96.
Т р а у г о т т Н. Н. и Л. Я. Б а л о н о в. 1957. В кн.: 3-е научн. совещ. по возрастной физиол. и патологии высшей нервн. деят. человека. Л., стр. 76.
Т р а у г о т т Н. Н. и Л. Я. Б а л о н о в. 1958. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 58, стр. 585.
Т р а у г о т т Н. Н., Л. Я. Б а л о н о в, А. Е. Л и ч к о. 1955. В кн.: Материалы по эволюционной физиологии, т. 3, Л., стр. 166.
Т р а у г о т т Н. Н., Л. Я. Б а л о н о в, Д. А. К а у ф м а н, И. А. П е й м е р. 1960. В кн.: Матер. 1-й научн. конф., посв. пробл. физиол., морфол., фармакол. и клиники ретикул. формации мозга. М., стр. 106.
Т р а у г о т т Н. Н., Л. Я. Б а л о н о в, Д. А. К а у ф м а н. 1961а. Журн. высш. нервн. деят., т. 11, стр. 814.
Т р а у г о т т Н. Н., Д. Я. Б а л о н о в, Д. А. К а у ф м а н. 1961б. Activitas nervosa superior, tt. 3—4, стр. 381.
Т р а у г о т т Н. Н., Л. Я. Б а л о н о в, Д. А. К а у ф м а н. 1962. Журн. невропат. и психиатрии, т. 62, стр. 746.
Т р а у г о т т Н. Н., Л. Я. Б а л о н о в, Д. А. К а у ф м а н. 1964. В кн.: Эволюция функций. М.—Л., стр. 185.
Т р а у г о т т Н. Н., Л. Я. Б а л о н о в, Д. А. К а у ф м а н. 1965. Журн. высш. нервн. деят., т. 15, стр. 42.
Т р а у г о т т Н. Н., Л. Я. Б а л о н о в, Д. А. К а у ф м а н. 1966а. В кн.: 18-й Международный психол. конгр. 8-й симп. М., стр. 106.
Т р а у г о т т Н. Н., Л. Я. Б а л о н о в, Д. А. К а у ф м а н. 1966б. В кн.: 21-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл. М.—Л., стр. 296.
Т р а у г о т т Н. Н., Я. Ю. Б а г р о в, Л. Я. Б а л о н о в, В. Л. Д е г л и н, Д. А. К а у ф м а н, А. Е. Л и ч к о. 1966в. В кн.: Глубокие структуры головного мозга человека в норме и патологии. М.—Л., стр. 154.
У н д р и ц В. Ф., Я. С. Т е м к и н, Л. В. Н е й м а н. 1962. Руководство по клинической аудиологии. Л.
Ф е д о т о в Д. Д. 1962. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., стр. 5.
Х а н а н а ш в и л и М. М. 1960. Фармакол. и токсикол., т. 23, № 4, стр. 295.
Х в и л и в и ц к и й Т. Я. 1961. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 61, стр. 725.
Х в и л и в и ц к и й Т. Я., П. И. С л у ц к и н а, И. М. Е ф и м о в. 1958. В кн.: Тр. XX научн. конф. невропатол. и психиатров. Харьков, стр. 247.
Х р у л е в а Л. Н. 1963. Влияние аминазина на высшую нервную деятельность собак. Дисс. М.
Ц о б к а л л о Г. И. 1963. В кн.: Влияние психотропных препаратов на высшую нервную деятельность. Матер. симпозиума. Л., стр. 135.
Ц о б к а л л о Г. И. и В. К. Б о л л о н д и н с к и й. 1960. В кн.: Конф. по фармакол. и клинике транквилизаторов. Тез. докл. Л., стр. 27.
Ш в е ц Ф. 1963. Фармакодинамика лекарств, т. I. Братислава.
Ш т е й н б е р г С. М. 1958. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 58, стр. 752.
Ш т е р н б е р г Э. Я. 1960. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 60, стр. 488.
Ш т е р н б е р г Э. Я. 1962. В кн.: Вопросы психофармакологии. М., стр. 25.
Ш у м и л и н а А. М. 1956. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 56, стр. 116.
Щ е л к у н о в Е. Л. 1960. В кн.: Конф., посв. фармакол. и клин. применения транквилизаторов. Тез. докл. Л., стр. 28.
Щ е л к у н о в Е. Л. 1962. Журн. высш. нервн. деят., т. 12, стр. 173 и 940.

Adams A. C., Wright, D. Berman, F Laurence. 1959. Lancet, v. 1, p. 755.
Amols V., Z. Merritt. 1955. Neurology, v. 5, p. 645.
Bogdanski D., S. Udenfriend. 1956. J. Pharmacol. Exp. Ther., v. 116, p. 7.
Bogdanski D., F. Sulser, B. Bradie. 1961. J. Pharmacol., v. 132, p. 176.
Bonvallet M., P. Dell, G. Hiebel. 1945. EEG Clin. Neurophysiol., v. 6, p. 119.
Bovet D., V. Longo, B. Silvestrini. 1957. In: Psychosric Drugs. Amsterdam, p. 193.
Bradley P., A. Hance. 1955. J. Physiol., v. 129, p. 50.
Bradley P., A. Hance. 1957. EEG Clin. Neurophysiol., v. 9, p. 191.
Brodie B., S. Spector, P. Shore. 1959. Pharmacol. Rev., v. 11, № 2, p. 548.
Busser P., P. Borenstein. 1955. Comp. rend. Soc. biol., v. 149, p. 1342.
Busser P., P. Borenstein, J. Bruner. 1959. EEG Clin. Neurophysiol., v. 11, p. 305.
Cathala H., I. Pocidalo. 1952. Comp. rend. Soc. bliol., v. 146, p. 1709.
Ciganek L. 1959. EEG Clin. Neurophysiol., v. 11, p. 65.
Cook L., E. Weidley, R. Morris, P. Mattis. 1955. J. Pharmacol. Exp. Ther., v. 113, p. 11.
Courvoisier S., J. Fournel, B. Ducrot, M. Kolski, P. Koetschet. 1953. Arch. int. Pharmacodyn., v. 92, p. 305.
Das N. N., S. Dasgupta, G. Werner. 1954. Arch. int. Pharmacodyn., v. 99, p. 451.
Dasgupta S., G. Werner. 1954. Current Sci., v. 23, p. 321.
Delay I., P. Deniker, J. Harl. 1952. Ann. med.-psyhol., v. 112, p. 267.
Dell P., M. Bonvallet, A. Hugelin. 1954. EEG Clin. Neurophysiol., v. 6, p. 599.
Dell P., M. Bonvallet, A. Hugelin. 1956. L'encéphale, v. 45, p. 1119.
Dews P., W. Morse. 1961. Ann. Rev. Pharmacol., v. I, p. 145.
Donnet V., P. Zwipn, J. Ardisson. 1954. Comp. rend. Soc. biol., v. 148, p. 2033.
Edison A. 1958. Arch. Neurol. Psychiatr. (Chicago), v. 79, p. 323.
Gagnloff H., M. Monnier. 1957. Helvet. physiol. acta, v. 15, p. 83.
Gowdey C., A. Mc Kay, D. Toreny. 1960. Arch. int. Pharmacodyn., v. 132, p. 352.
Green J. 1956. In: Hypothalamic-hypophysial interrelationshipl. A symposium, p. 3.
Hall F., T. Jacobson, P. Swain. 1956. J. Amer. med. Assot., v. 161, p. 214.
Halpern B., R. Ducrot. 1946. Comp. rend. Soc. biol., v. CXL, p. 361.
Herz A. 1960. Intern. Rev. Neurobiol., v. 2, p. 229.
Hiebel G., M. Bonvallet, P. Dell. 1954. Sem. Hop. Par., v. 30, p. 2346.
Holtzbauer M., M. Vogt. 1954. Brit. Y. Pharmacol., v. 9, p. 402.
Holtzbauer M., M. Vogt. 1956. J. Neurochem., v. I, p. 8.
Ingvar D., U. Soderberg. 1957. A. M. A. Arch. Neurol., Psychiatr., v. 78, p. 254.
Jus A. 1960. Zarys psychiatryczney Terapii Farmakologiczney. Warszawa.
Kent B., R. Knight, G. Morris, M. Dizon, I. Moyer. 1954. M. Rec. Ann. Houston., v. 48, p. 758.
Killam E., K. Killam. 1956. J. Pharmacol. Exp. Ther., v. 116, p. 35.

Killam E., K. Killam, T. Shaw. 1957. Ann. N. Y. Acad. Sci., v. 66, p. 784.
Killam K. 1957. In: Psychotropic Drugs. Amsterdam, p. 244.
Kreindler A. 1959. Arch. int. Pharmacodyn., v. 120, p. 263.
Krivoy W. 1957. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), v. 96, p. 18.
Kullenkampff C., G. Tarnow. 1956. Nervenarzt, Bd. 27, H. 4, S. 178.
Lafon R., N. Duc, R. Labauge, A. Tamil. 1956. L'encéphale, v. 45, p. 1226.
Laurence D., R. Webster. 1961. Brit. J. Pharmacol., v. 16, p. 296.
Lehmann H. 1956. L'encéphale. Spec., p. 313.
Longo V. 1962. Electroencephalographic atlas for pharmacological research. Amsterdam.
Longo V., G. Berger, D. Bovet. 1954. J. Pharmacol. Exp. Ther., v. 3, p. 349.
Miller D. 1958. Psych. Neurol. med. Psychol., Bd. 10, S. 65.
Monnier M. 1957. In: Psychotropic Drugs. Amsterdam, p. 217.
Moruzzi G., H. Mogoun. 1949. EEG Clin. Neurophysiol., v. 1, p. 455.
Nasmyth P. 1955. Brit. J. Pharmacol., v. 10, p. 336.
Porter R. 1953. Amer. J. Physiol., v. 172, p. 515.
Porter R. 1954. Rec. Progress in Harmone Research, v. 10, p. 1.
Preston I. 1956. J. Pharmacol. Exp. Ther., v. 118, p. 100.
Rinaldi E., H. Himwich. 1955a. Ann. N. Y. Acad. Sci., v. 61, p. 27.
Rinaldi E., H. Himwich. 1955b. Dis. Nerv. Syst., v. 16, p. 133.
Rinaldi E., H. Himvich. 1955c. Arch. Neur., Psychiatr., v. 73., n. 396.
Rothballer A. 1956. EEG Clin. Neurophysiol., v. 8, p. 603.
Rothballer A. 1957. Anat. Rec., v. 127, p. 359.
Ruch T., H. Patton, V. Amassian. 1952. Res. Publ. Ass. nerv. ment. Dis., v. 30, p. 403.
Sawyer C. 1957. In: Physiological triggers. Washington, p. 164.
Sawyer C., B. Critchlow, C. Barraclough. 1955. Endocrinology, v. 57, p. 345.
Scheibel M., A. Scheibel, A. Mollica, G. Moruzzi. 1955. J. Neurophysiol., v. 18, p. 309.
Schmitt H., H. Schmitt. 1961. Arch. Int. Pharmacodyn., v. 132, p. 74.
Schönecker M. 1957a. Nervenarzt., Bd. 28, S. 35.
Schönecker M. 1957b. Nervenarzt., Bd. 28, S. 550.
Shore P., J. Olin, B. Brodie. 1957. Fed. Proc., v. 16, p. 335.
Spector S., D. Bogdanski, B. Brodie. 1957. Fed. Proc., v. 16, p. 337.
Tangri K., K. Bhargava. 1960. Arch. in. Pharmacodyn., v. 127, p. 274.
Terzian H. 1954a. Rev. neurol., v. 91, p. 445.
Terzian H. 1954b. Sem. Hop. Par., v. 30, p. 838.
Van Peenen D., E. Way. 1957. J. Pharmacol. Exp. Ther., v. 120, p. 261.
Vogt M. 1953. In: 19 Intern. Physiol. Congr. Abstr., p. 857.
Vogt M. 1954. J. Physiol., v. 123, p. 451.
Vogt M. 1959. Pharmacol. rev., v. 11, p. 483.

Глава 2

АМИТАЛ-НАТРИЙ, ИЛИ БАРБАМИЛ

КРАТКИЕ СВЕДЕНИЯ О ПРИМЕНЕНИИ АМИТАЛ-НАТРИЯ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Амитал-натрий, или барбамил,[1] является натриевой солью 5-этил, 5-изоамил-барбитуровой кислоты. В клиническую практику введен в 20-х годах нынешнего столетия. Как и остальные производные барбитуровой кислоты, амитал-натрий сначала использовался в качестве наркотического, снотворного и седативного средства.

В 1937 г. Бродер (Broder, 1937) впервые обнаружил, что амитал-натрий, введенный внутривенно больным с кататоническим ступором, дает моментальный и очень интенсивный растормаживающий эффект. Длительно обездвиженные, мутичные, не реагирующие ни на какие внешние воздействия больные после введения амитал-натрия внезапно «оживают», начинают двигаться, действовать, говорить, обнаруживают эмоциональное отношение к окружающему, сообщают о своих болезненных переживаниях и ощущениях. Этот эффект амитал-натрия, бесчисленное количество раз воспроизведенный с тех пор и воспроизводимый ежедневно во всех психиатрических клиниках мира, тем не менее всегда производит чрезвычайно сильное впечатление. Столь чудесное внезапное превращение окаменевшего, бесчувственного существа в оживленного, полноценного человека ни в каких других случаях увидеть не удается.

Сравнительное изучение влияния амитал-натрия и других барбитуратов (гексенал, пентотал, нембутал) показало, что растормаживающее действие является специфической особенностью амитал-натрия. Другие барбитураты, напротив, углубляют ступорозные и кататонические симптомы (Пастушенко, 1947; English, Leiser, 1953; Каминский и др., 1955).

После того как амитал-натрий был внедрен в психиатрическую практику в качестве растормаживающего средства, обнаружили, что он чрезвычайно полезен для достижения контакта с больным не только при ступорозных состояниях, но и при многих других

[1] Синонимы: amobarbital sodium, amylobarbitone sodium, amytal sodium, dorliton, dorminal, eunoctal, hypnamil.

психопатологических синдромах, когда общение с больным по тем или иным причинам невозможно или затруднено.[2] Было установлено, что внутривенное введение амитал-натрия помогает обнаружить галлюцинаторные, бредовые и иные психопатологические переживания (нарушения ориентировки, амнестические расстройства) не только в тех случаях, когда эти симптомы маскируются мутизмом и обездвиженностью, но и тогда, когда они скрываются по бредовым мотивам или в силу негативизма. Амитал-натрий стал также незаменимым средством для борьбы с отказами от пищи. С его помощью стало возможным преодолеть самые длительные и упорные отказы от еды, обусловленные обездвиженностью, а также мотивируемые бредовыми переживаниями, страхом, негативизмом и отсутствием аппетита. Кроме того, выяснилось, что парентеральное введение амитал-натрия является самым эффективным средством для купирования психомоторного возбуждения и меланхолических раптусов (Morrow, 1936; Thorner, 1938: Berrington, 1939; Галенко, 1939, 1940; Гиляровский, 1939; Ягодка, 1939; Зыкова, 1940; Laymann, 1940; Hart et al., 1945; Huston, Singer, 1945; Мякина и Алферова, 1946; Susselman et al., 1946; Хвиливицкий, 1954; Малкин, 1956; Серейский, 1956; Мякина, 1957; Баркан, 1961).

Несмотря на столь благоприятный и демонстративный эффект однократного внутривенного введения разовой дозы амитал-натрия, попытки проведения курсового лечения амитал-натрием не дали обнадеживающих результатов. Выяснилось, что действие этого препарата непродолжительно (максимум 2—3 часа) и при повторении вливаний не суммируется, а ослабевает, что не позволяет использовать амитал-натрий как радикальное терапевтическое средство. Поэтому, оставаясь незаменимым и чрезвычайно популярным средством для экстренных однократных вмешательств, амитал-натрий не применяется в настоящее время для курсовой терапии.

В разительном противоречии с широким распространением амитал-натрия в психиатрической практике и большим числом работ, посвященных его клиническому применению, находится относительная недостаточность сведений о механизме его действия. На основании клинических наблюдений (Нахашидзе и др., 1950), экспериментальных исследований (Masserman, 1938), а также

---

[2] Бродер использовал амитал-натрий в сочетании с кофеином, считая, что кофеин усиливает растормаживающий эффект, расширяя сосуды головного мозга и тем подготавливая почву для действия амитал-натрия. С тех пор традиционная комбинация амитал-натрия с кофеином продолжает широко использоваться, хотя сколько-нибудь убедительных данных за то, что кофеин играет какую-то существенную роль в общем эффекте, производимом введением этих веществ, нет. Специально проведенные нами контрольные исследования показали, что растормаживающий эффект не зависит от добавления кофеина.

на основании аналогии с другими производными барбитуровой кислоты были высказаны предположения, что эффект введения амитал-натрия связан с его действием на подкорковые диэнцефальные центры. И. П. Анохина (1961, 1962) и Г. В. Морозов (1961), исследуя влияние амитал-натрия на больных со ступором пришли к заключению, что растормаживающее действие связано с влиянием препарата на особо чувствительные к нему клеточные образования ретикулярной формации ствола. Некоторые исследователи придавали решающее значение непосредственному действию амитал-натрия на активность корковых клеток (Яблонская, 1947; Brazier, 1948). Однако мы не обнаружили работ, обобщающих эти данные и дающих единое нейрофизиологическое объяснение столь интенсивному и разностороннему действию амитал-натрия на моторику, аффект и поведение в целом.

Начиная с середины 50-х годов исследовательский интерес к амитал-натрию падает. С открытием аминазина и появлением все новых и новых транквилизаторов все надежды клиницистов на получение стойкого, радикального исцеления связываются с препаратами фенотиазинового ряда. Однако паллиативная ценность амитал-натрия настолько велика, что, хотя к настоящему времени психофармакология пополнилась огромным количеством новых нейроплегических препаратов, амитал-натрий продожает занимать прочное место в повседневной психиатрической практике как самое надежное, самое мощное, безотказно и быстро действующее растормаживающее и успокаивающее средство.

Поэтому совершенно очевидно, что изучение механизмов действия амитал-натрия не может не привлекать внимания и не возбуждать интереса врача, работающего в области психофармакологии.[3]

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДЕЙСТВИЯ АМИТАЛ-НАТРИЯ

Во всех наших исследованиях амитал-натрий вводился внутривенно в дозе 200—250 мг в виде 5%-го раствора без добавления кофеина. Исследования проводились на психически больных с различными психопатологическими синдромами, а также на больных, находящихся в фазе ремиссии, и на практически здоровых людях. Клинические эффекты введения амитал-натрия в виде изменений поведения и эмоциональных сдвигов были разнообразны. Специфические особенности каждого из эффектов выявлялись сразу же после окончания вливания. Действие пре-

[3] В большом числе исследований амитал-натрий применялся как самостоятельно, так и в комбинации с другими средствами для проведения длительной сонной терапии. В этих случаях он вводился или per os или в клизме. Клиническая картина снотворного эффекта, равно как и механизм действия амитал-натрия при сонной терапии, нами не рассматриваются.

парата достигало максимума спустя 2—5 мин., а затем постепенно на протяжении более или менее длительного времени шло на убыль. Обычно эффект введения амитал-натрия длился не более 1—2 час. Затяжное действие до 9—10 час. наблюдалось очень редко.

При любом из клинических эффектов сразу же после вливания амитал-натрия больные обычно жаловались на головокружение и квалифицировали свое состояние как легкое опьянение. В эти минуты лицо краснело, глаза прикрывались, появлялись нарушения равновесия. Больные качались, хватались за стенки, чтобы не упасть, улыбаясь свой неловкости. Одновременно с этим развивался один из характерных для амитал-натрия эффектов.

Эйфоризирующий эффект. Наступает заметное оживление двигательной активности, в поведении исчезают церемонность, сдержанность. Движения и позы становятся непринужденными и даже развязными. Значительно повышается и речевая активность. Прежде тактичные, молчаливые и застенчивые больные становятся необычно разговорчивыми, они обращаются с просьбами и шутками к незнакомым, задают щекотливые и не всегда уместные вопросы, делают бесцеремонные замечания, пускаются в излишнюю откровенность и неожиданные воспоминания. Голос становится звонким, речь более многословной, богатой ассоциациями, изобилующей прибаутками, поговорками. В самом начале амиталового эффекта заметны нарушения артикуляции и дискоординация общих движений. Позднее и движения, и речь снова делаются плавными и точными, но сохраняется богатство их модуляций и яркая, иногда утрированная выразительность. Усиление экспрессивности мимики, моторики и интонаций в некоторых случаях неузнаваемо меняют всю индивидуальную манеру поведения, присущую данному человеку.

С первых же минут резко меняется и аффективная окраска поведения. Исчезают настороженность, озабоченность, недружелюбие, безразличие. Настроение становится приподнятым, с оттенком беззаботной веселости, добродушного самодовольства, снисходительной заинтересованности и благодушной симпатии ко всему окружающему. Столь выраженный эйфоризирующий эффект наблюдается, однако, не всегда. Часто после введения амитал-натрия поведение остается вполне корректным, излишних спонтанных движений и болтливости не появляется, но при обращении к больным они отвечают более легко, более охотно, откровенно и доверчиво, нежели раньше, мимическая игра становится более непосредственной и богатой оттенками, интонации более теплыми, выразительными и оживленными, появляется прежде отсутствовавшее жестикуляторное сопровождение речи, т. е. все особенности действия амитал-натрия, оставаясь вполне характерными, проявляются менее интенсивно.

Несмотря на то что настроение у больных приподнятое, а двигательная активность облегчена, при введении амитал-натрия

никогда не возникает прилива энергии и жажды практической деятельности. Пошутив и посмеявшись, больные в перерыве между исследованиями обычно укладываются в постель и если не засыпают, то проводят это время в бездействии или в праздных разговорах.

Слабый снотворный эффект. Больные зевают, потягиваются, принимают «уютные», удобные для сна позы, говорят о желании поспать, и, действительно, если их ограничивают в стремлении двигаться и беседовать, на короткое время задремывают, но легко пробуждаются при негромком оклике. Очень часто приходится наблюдать смену начального эйфоризирующего эффекта слабым снотворным или же смешение этих эффектов, когда в промежутках между короткими периодами дремоты больные много и оживленно говорят и двигаются.

Смешанное эйфоризирующее и слабое снотворное действия можно считать основными и типическими для амитал-натрия в том отношении, что при этом эффекте равномерно выражены все характерные стороны воздействия этого препарата на психическое состояние — умеренное усиление двигательной и речевой активности, умеренный сдвиг аффективного фона в сторону перевеса положительных эмоций наряду со слабым снотворным действием. Эти эффекты наблюдались у больных с простой и гебефренической формами шизофрении, при различных хронических галлюцинаторно-параноидных синдромах, где патологические переживания утратили свою актуальность, при выходе из депрессии и при других психопатологических синдромах в фазе ремиссии, а также у здоровых, т. е. во всех случаях, когда у испытуемых отсутствовали двигательные нарушения и аффективное напряжение.

Резкое двигательное и речевое растормаживание. Возникает обычно при разнообразных ступорозных и субступорозных состояниях. Ступор прерывается, тонус мышц нормализуется, возникают спонтанные движения и высказывания, становится возможным выполнение действий по инструкции и речевой контакт с больными.

Эмоциональное отреагирование. Развивается при бредовых синдромах, сопровождающихся аффектами страха, тревоги, тоски, растерянности, виновности, — стеная и рыдая, больные спешат «облегчить душу». Многословно и сбивчиво они описывают свои переживания и связанные с ними события и факты, о которых прежде умалчивали. Они жаждут внимания, утешения и совета, и после такого аффективного разряда на время испытывают облегчение.

Эффект успокоения. Наблюдается у больных с бредовым и эмоциональным напряжением. Подавленное тоскливо-тревожное настроение исчезает, сменяясь состоянием спокойствия, умиротворенности, чувством благополучия. Все то, что волновало и

угнетало больного, перестает казаться ему столь уж грозным, непоправимым и даже важным, появляются надежды, мечтания. Интересы смещаются из области болезненных переживаний в круг реальных забот.

Состояние аффективного смягчения. Наблюдается у бредовых больных с идеями воздействия и преследования. Злобные, напряженные, негативистичные и агрессивные больные после введения амитал-натрия на время становятся более терпимыми и формально контактными. Они разрешают себя накормить и произвести необходимые медицинские процедуры, но бредовые переживания по-прежнему не раскрывают.

Длительный и относительно глубокий сон. Это состояние всегда можно прервать громким окликом, потряхиванием, болевым раздражением. Оно возникает у больных с маниакальным состоянием, а также при других синдромах с длительным психомоторным возбуждением и бессоницей. Иногда после сна возникает двигательное успокоение и поведение на время становится упорядоченным, а ответы — адекватными.

Отсутствие видимого эффекта от введения амитал-натрия может наблюдаться у больных в состоянии ремиссии, а также в некоторых случаях систематизированного бреда величия, изобретательства и преследования с упорной диссимуляцией и внешне упорядоченным поведением.

Отметим особо, что у здоровых испытуемых, которые намеренно и упорно желают скрыть какие-либо обстоятельства или переживания, интересующие экспериментатора, вливание амитал-натрия не дает эффекта. Никаких дополнительных сведений от испытуемых в таких случаях получить не удается.

Следует описать еще атипический эффект, наблюдающийся очень редко и являющийся скорее осложнением, нежели разновидностью эффекта введения амитал-натрия. В нашей многолетней практике мы наблюдали 11 таких случаев. В 6 из них сразу же после вливания наступала резкая бледность с цианотическим оттенком, резкая адинамия и двигательное застывание, наиболее четко выявляющееся в системе глазодвигательной иннервации. Взгляд, направленный в бесконечность, резко расширенные зрачки, отсутствие мигательных и зрачковых реакций, невозможность фиксации взора, неподвижная мимика создавали впечатление внезапной полной слепоты. Соответственными были и жалобы больных — они говорили, что ничего не видят, их окружает темнота. В остальных пяти случаях внезапная резкая адинамия, мышечная атония и застывание в пассивной расслабленной позе не сопровождались нарушением глазодвигательной иннервации. Больные жаловались на «отяжеление», «бессилие», отмечали, что конечности и веки стали «грузными». Речь была очень тихой, замедленной, растянутой, совершенно однотонной. Эти явления длились около 10 мин., а затем постепенно в течение получаса

Таблица 4

Зависимость эффекта введения амитал-натрия от особенностей психопатологического состояния

Эффект введения амитал-натрия	Количество исследованных больных	Синдромы						
		депрессивные и галлюцинаторно-параноидные с аффективным напряжением	депрессивные и галлюцинаторно-параноидные без тревоги и аффективного напряжения	галлюцинаторно-параноидные с негативизмом и агрессией	апатико-абулические и гебефренные	ступорозные	маниакальные состояния и другие синдромы психомоторного возбуждения	состояния ремиссии
Эйфоризирующий	71	—	31	2	22	—	—	16
Слабый снотворный	14	1	6	—	3	—	—	4
Смешанный	18	—	12	—	5	—	—	1
Двигательное растормаживание	25	—	—	—	2	23	—	—
Эмоциональное отреагирование	23	23	—	—	—	—	—	—
Успокоение	23	22	1	—	—	—	—	—
Эмоциональное смягчение	11	—	—	11	—	—	—	—
Атипический	11	2	9	—				
Глубокий сон	13	—	2	—	—	—	10	1
Без эффекта	27	—	5	7	3	—	—	12
Всего	236	48	66	20	35	23	10	34

шли на убыль, после чего развивался один из характерных для амитал-натрия синдромов. Появление атипических реакций на введение амитал-натрия возможно при любом психопатологическом состоянии. Общим для всех случаев атипических реакций, которые наблюдались нами, было лишь то, что они возникали у больных в климактерическом возрасте.

Приведенные данные, а также результаты статистического анализа (табл. 4) указывают на то, что каждому психопатологическому состоянию свойствен особый тип реакции на введение амитал-натрия. Зависимость между характером эффекта амитал-натрия и особенностями предшествующего психопатологического состояния является высоко достоверной ($p < 0.001$). Это позволяет в каждом отдельном случае предсказывать эффект от введения амитал-натрия с большой долей вероятности. Решающим фактором для определения направления, в котором под влиянием этого препарата видоизменяется психопатологический синдром, является наличие или отсутствие в структуре этого синдрома двигательных и аффективных нарушений. В этом отношении бредовые и галлюцинаторные переживания, а также состояние мнестических функций и интеллекта играют значительно меньшую роль. И у психически здорового человека, и у дефектного шизофреника, если у них нет двигательных нарушений и они не переживают сильных эмоций, можно вызвать эйфоризирующий эффект при введении амитал-натрия. Больные с бредовыми и галлюцинаторными синдромами в зависимости от характера аффективного фона могут дать самые разные реакции на амитал-натрий — от бурного аффективного разряда до глубокого сна. При поражении двигательных систем на первый план, заслоняя собой все остальные сдвиги, выступают явления резкого двигательного растормаживания.

Вместе с тем следует подчеркнуть, что все вариации сдвигов, вызываемых амитал-натрием, являются в сущности производными основного амиталового эффекта. И как бы ни были внешне разнообразны эффекты введения этого препарата, их объединяют между собой две непременные черты — тенденция к сдвигу аффективного фона в сторону положительных эмоций и облегчение двигательных и речевых реакций. Обе эти особенности и объясняют то обстоятельство, что при любом клиническом эффекте введение амитал-натрия, как правило, субъективно оценивается как нечто приятное, приносящее успокоение и облегчение.

БЕЗУСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ И ВЕГЕТАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Проведенные исследования показали, что влияние амитал-натрия на вегетативные рефлексы неодинаково при различных клинических эффектах его введения.

Эйфоризирующий эффект, как правило, сопровождался выраженным угнетением всех исследованных безусловных вегетативных рефлексов — сосудистых и дыхательных реакций, возникающих при сдавлении каротид, при пробе Ашнера, при раздражении запахом нашатырного спирта и сосудистых реакций на задержку дыхания. Вегетативные реакции исчезали или становились менее длительными, менее интенсивными, многофазные реакции сменялись однофазными (рис. 23, 24, *а*). Появлялась также истощаемость вегетативных рефлексов, при повторении раздражителей реакции слабели или исчезали вовсе. Угнетались и все компоненты безусловных оборонительных рефлексов: отмечалось выраженное повышение порогов двигательных и вегетативных реакций на электрокожное раздражение, повышался также и порог отчета о болевом стимуле. При этом эффекте введения амитал-натрия подавлялись дыхательные и сосудистые реакции на предъявляемые в словесном эксперименте слова-раздражители как индифферентные, так и конфликтные (рис. 23, *Е*).

Эффект эмоционального отреагирования сопровождался еще более выраженным угнетением всех исследованных вегетативных рефлексов (рис. 24, *д*), несмотря на то что внешнее выражение аффекта при этом было чрезвычайно интенсивно (больные порой часами рыдали, плакали, многословно рассказывали о своих переживаниях). Восстановление вегетативных реакций наблюдалось лишь тогда, когда эффект катарзиса уже заканчивался.

При снотворном действии амитал-натрия относительно часто наблюдались случаи, когда вегетативные рефлексы или не претерпевали изменений, или даже усиливались (рис. 24,*б*). Чаще других при этом эффекте угнетенными оказывались реакции на электрокожное раздражение. В меньшей степени угнетались вегетативные реакции в ассоциативном эксперименте.

При эффекте успокоения, вызванном введением амитал-натрия, наблюдалась диссоциация между изменениями безусловных вегетативных реакций и вегетативных реакций, возникающих при проведении ассоциативного эксперимента. Безусловные вегетативные реакции на сдавление каротид, пробу Ашнера и действие болевых раздражителей могут усиливаться и ослабевать, оба эти эффекта возникают с одинаковой вероятностью. Наряду с этим вегетативные реакции на словесные раздражители в ассоциативном эксперименте глубоко подавляются. Это прослеживается при предъявлении как индифферентных, так и конфликтных слов (рис. 24,*г*).

При эффекте двигательного растормаживания чаще, чем при других эффектах, наблюдается усиление вегетативных реакций на все испытанные раздражители, снижение порогов всех компонентов оборонительных рефлексов на электрокожное раздражение и оживление вегетативных реакций, возникающих при проведении словесного эксперимента (рис. 24, *в*). Усиление вегетативных реак-

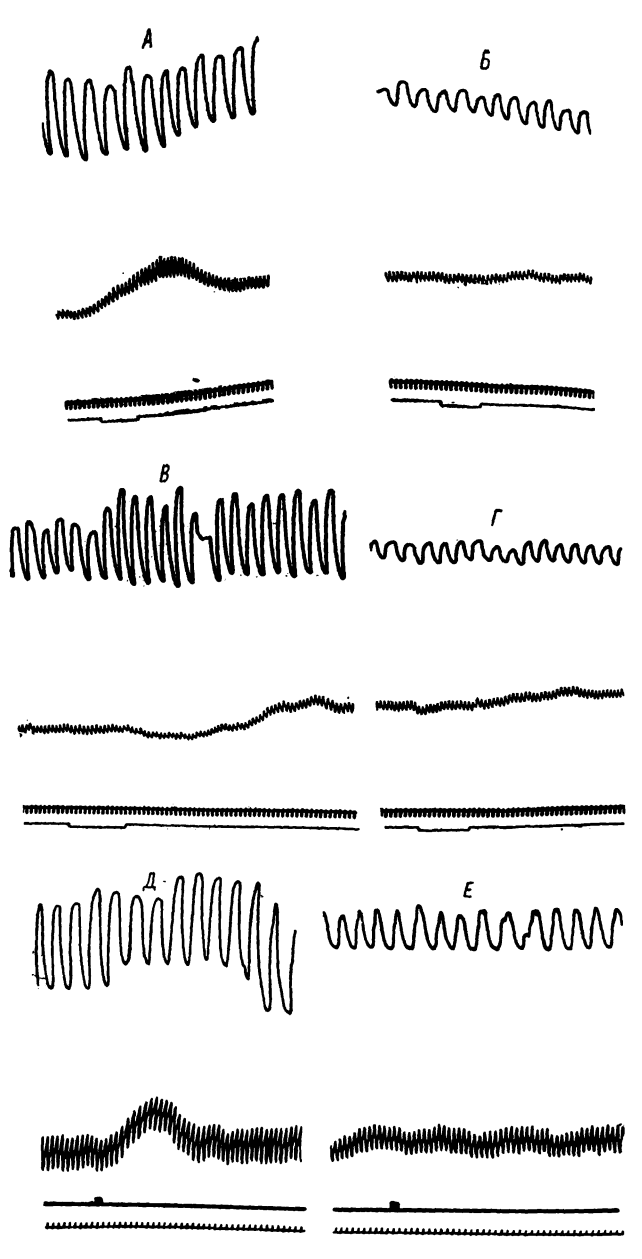


Рис. 23. Изменения вегетативных рефлексов в период действия амитал-натрия.

А — реакция на запах нашатырного спирта до введения амитал-натрия; *Б* — то же после введения; *В* — рефлекс Ашнера до введения амитал-натрия; *Г* — то же после введения; *Д* — реакция на аффективно значимые слова до введения амитал-натрия; *Е* — то же после введения. *Сверху вниз*: запись дыхательных движений, сосудистая кривая, отметка раздражителя, отметка времени (1 в сек.).

ций обычно наблюдалось тогда, когда эффект растормаживания был неполным, облегчение движений и речи было мало выраженным и не сопровождалось эмоциональным отреагированием. Если же растормаживающий эффект был достаточно интенсивным и касался не только двигательной, но и эмоциональной сферы, т. е. если наряду с облегчением движений отмечалось и эмоциональное отреагирование, то вегетативные рефлексы ослабевали и пороги вегетативных и двигательных компонентов оборонительных реакций повышались. Соотношения между степенью двигательного растормаживания и постепенным усилением безусловных вегетативных реакций удавалось иногда проследить в течение одного опыта по ходу восстановления ступорозного состояния.

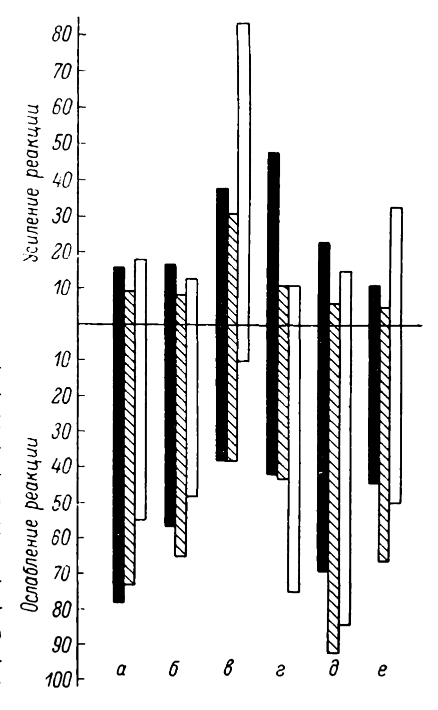


Рис. 24. Изменения вегетативных реакций в период действия амитал-натрия при различных клинических эффектах.

а — при эйфоризирующем эффекте; *б* — при снотворном эффекте; *в* — при двигательном растормаживании; *г* — при эффекте успокоения; *д* — при эмоциональном отреагировании; *е* — при отсутствии эффекта. *По вертикали* — усиление и ослабление вегетативных (дыхательных и сосудистых) реакций (в %). *Черные столбики*—реакции на безусловные раздражители (синокаротидный рефлекс, проба Ашнера, реакции на запах нашатырного спирта, реакции на задержку дыхания); *заштрихованные* — реакции на электрокожное раздражение пальцев кисти; *светлые* — реакции на словесные раздражители.

В тех случаях, когда введение амитал-натрия не вызывало сколько-нибудь заметного клинического эффекта, безусловные вегетативные реакции и вегетативные реакции в словесном эксперименте или подавлялись, или существенно не изменялись.

Таким образом, после введения амитал-натрия, как правило, обнаруживается выраженная тенденция к угнетению относительно элементарных безусловных вегетативных реакций, двигательных и вегетативных компонентов оборонительных рефлексов и вегетативных реакций на словесные раздражители. Наиболее глубоко все эти рефлексы подавлены при эффектах эмоционального отреагирования и при эйфоризирующем эффекте. При эффектах успокоения и особенно при эффекте двигательного растормаживания безусловные вегетативные рефлексы чаще, чем при других картинах

действия амитал-натрия, усиливались. Это усиление безусловных вегетативных рефлексов наблюдалось особенно часто в тех случаях, когда двигательному растормаживанию и успокоению не сопутствовало эмоциональное отреагирование, т. е. когда оставались заторможенными экспрессивные (двигательные и речевые) проявления аффекта.

Здесь уместно отметить, что вегетативные и двигательные реакции на оборонительные раздражители, применяемые в опыте, не являются, по-видимому, прямым коррелятом, прямым отражением состояния оборонительных тенденций. Это видно из того, что выраженная оборонительная установка в поведении, которую очень часто можно видеть у психически больных, устранялась амитал-натрием полностью и во всех случаях: исчезало негативное отношение, а подчас и резкое сопротивление исследованию, пропадали боязнь, недоверие, опасливое отношение к приборам и аппаратам, с которыми приходилось соприкасаться. В то же время вегетативные и двигательные оборонительные реакции, как уже указывалось, угнетались не всегда. И в некоторых случаях при полном исчезновении признаков оборонительного поведения эти реакции могли даже усилиться. Как объяснить случаи диссоциации поведенческих и экспериментальных оборонительных реакций, пока еще неясно.

УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Влияние амитал-натрия на ранее выработанные условные рефлексы

Исследование показало, что условные связи, образованные до введения препарата на речевом и оборонительном подкреплениях, а также с помощью предварительной словесной инструкции, воспроизводятся без затруднений в течение всего периода действия амитал-натрия. Это касается условных рефлексов, выработанных как на простые, так и на комплексные раздражители. Лишь в самые первые минуты после вливания возможны выпадения отдельных условных реакций (рис. 25, *А*). Но все это относится к тем случаям, когда в опыте испытывается сохранность всего лишь одной двигательной реакции. Если же до введения амитал-натрия вырабатывалась система условных рефлексов, в которой каждый условный сигнал был связан с определенным движением (например, если при действии одного сигнала следовало нажать на педаль, а при действии другого — поднять руку), то в этих условиях сохранность условных рефлексов нарушалась, хотя каждая из двигательных реакций сохранялась. Это выражалось в том, что строгая приуроченность определенной реакции только к данному сигналу исчезала. На один и тот же раздражитель могла возникнуть любая из выработанных

реакций. В некоторых случаях ошибки имели отчетливо персеверативный характер: при переходе от одного условного раздражителя к другому на новый сигнал многократно повторялась предыдущая реакция. В других случаях замена одних двигательных реакций другими носила, по-видимому, случайный характер. После окончания действия амитал-натрия избирательность условных двигательных реакций полностью восстанавливалась, каждый условный сигнал вызывал только специальную, выработанную именно на него двигательную реакцию.

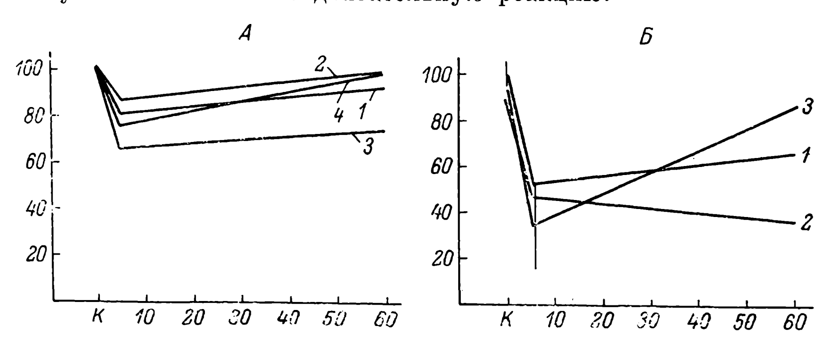


Рис. 25. **Изменения ранее выработанных условных рефлексов в период действия амитал-натрия.**

А — сохранность положительных условных реакций, выработанных с помощью: *1* — предварительной словесной инструкции, *2* — оборонительного подкрепления, *3* — кинестетического подкрепления, *4* — речевого подкрепления; *Б* — сохранность тормозных рефлексов: *1* — условный тормоз, *2* — запаздывающие рефлексы, *3* — дифференцировки. *По вертикали* — % сохранных реакций; *по горизонтали* — время (в мин.) после введения амитал-натрия. *К* — контрольные определения.

Таким образом, степень сохранности условных связей в период действия амитал-натрия не зависит от характера подкрепления и сложности условных раздражителей, но находится в прямой зависимости от сложности выработанного двигательного стереотипа.

В период действия амитал-натрия сохраняются не только условные рефлексы на простые и комплексные раздражители, но и рефлексы более сложные по своей структуре. Как указывалось в предыдущей главе, условными сигналами в этих опытах служили рисунки, изображающие предметы, относящиеся к разным системам понятий, а условной реакцией являлся ответ больного «да» или «нет». Такие избирательно обобщенные условные реакции в период действия амитал-натрия не нарушаются. Следовательно, препарат в указанной дозе не угнетает системную деятельность и не нарушает лежащую в ее основе элективную иррадиацию нервных процессов.

Вместе с тем амитал-натрий значительно меняет характер условной реакции. После его введения прежде строго специали-

зированная, условная реакция становится широко обобщенной и регулярно появляется при испытании тонов, весьма далеких от условного раздражителя. Таким образом, под влиянием амитал-натрия наступает резкое расширение генерализации условных рефлексов, что свидетельствует об увеличении диффузной иррадиации раздражительного процесса.

Амитал-натрий значительно нарушает протекание тормозных условных рефлексов (рис. 25,*Б*). Грубо нарушается, в частности, дифференцировочное торможение. Часто наблюдается полный или частичный срыв дифференцировок. Во время действия амитал-натрия нарушается также ранее выработанный условный тормозной рефлекс. При этом часто двигательную реакцию вызывает вначале прибавочный агент, а затем условный сигнал, т. е. условный тормоз превращается в условный рефлекс второго порядка. Значительно нарушались и запаздывающие условные рефлексы. Недеятельная фаза их обычно укорачивалась или исчезала вовсе. Реже наблюдались резкие колебания времени отставления.

Таким образом, амитал-натрий в отличие от аминазина значительно ухудшает все виды кортикального торможения.

Проведение ассоциативного эксперимента до введения амитал-натрия и в период его действия показало определенные изменения, касающиеся качества ответных словесных реакций и длительности их латентного периода. В период действия амитал-натрия уменьшается количество ответов высокого типа, но зато уменьшается и число отказных ответов («не знаю», «ничего не приходит на ум»), а также число случаев, когда больные вовсе не давали ответов, реагируя молчанием на предъявляемые слова. Вместе с тем в нарушение инструкции «отвечать одним словом» заметно увеличивалось количество многословных ответов и реакций, в которых ответ начинался с повторения слова-раздражителя. Увеличивается также и число однообразных реакций, когда на различные слова-раздражители больные отвечают одним и тем же словом (обычно это прилагательные «хороший», «плохой», «большой», «маленький»). Очевидно, и ухудшение за счет увеличения многословных ответов, и улучшение, выражающееся в исчезновении отказных ответов, отражают одну и ту же тенденцию к ослаблению тормозных ограничений в системах речевых связей. Эта же тенденция обнаруживается и при оценке латентного периода ответов. Медиана его уменьшается и, что особенно характерно, укорачивается латентный период ответов на конфликтные слова-раздражители. За счет этого главным образом сглаживаются различия в длительности скрытого периода ответов на индифферентные и конфликтные слова (табл. 5).

Итак, проведение словесного эксперимента отчетливо показало, что под влиянием амитал-натрия своеобразные изменения кортикальной деятельности, характеризующиеся ослаблением про-

Таблица 5

Изменение латентного периода и характера ответных речевых реакций в словесном эксперименте под влиянием амитал-натрия (в %)

Общая характеристика ответных реакций	До введения амитал-натрия	После введения амитал-натрия
Высокие ответы	62.5	51.2
Эхолалическое повторение слова-раздражителя с последующим высоким ответом	3.7	8.5
Эхолалические ответы	6.1	6.8
Многословные ответы	17.0	28.2
Однообразные ответы	1.2	3.6
Отказные ответы	3.9	0
Отсутствие ответа	3.9	0
Рифмованные ответы	1.7	1.7
Медиана латентного периода (в сек.)	4.5	3.3
Пределы колебаний длительности латентного периода (в сек.)	13.2	7.8

цессов внутреннего торможения, распространяются и на системы речевых связей.

Укорочение латентного периода и появление прежде отсутствовавших ответов на конфликтные слова, так же как выраженное подавление вегетативных реакций в словесном эксперименте, показывают, что под влиянием амитал-натрия активность «больных пунктов» значительно уменьшается и влияние их на кортикальную деятельность ослабевает.

Состояние замыкательной функции коры мозга

В период действия амитал-натрия возможна выработка условных рефлексов и на речевом, и на кинестетическом, и на оборонительном подкреплениях. Не затруднена также выработка условных рефлексов с помощью предварительной словесной инструкции. Условные рефлексы при этом вырабатываются с той же быстротой, что и до введения препарата. Эти рефлексы оказываются достаточно прочными и регулярно воспроизводятся при повторном применении условного сигнала. Однако исследования, проведенные через 2—6 час. после окончания действия амитал-натрия, показали, что вновь выработанные условные рефлексы сохраняются гораздо хуже, чем рефлексы, образованные до введения препарата. Следовательно, в период действия амитал-натрия имеется определенное расхождение между замыканием условных рефлексов и их сохранением.

Для уточнения этого факта были произведены те же опыты, что и при изучении амнезии, вызванной введением аминазина.

Эти исследования показали, что все экспериментальные задания, выполняемые впервые в период действия амитал-натрия, в дальнейшем в той или иной степени амнезируются. Степень амнезии, однако, неодинакова (рис. 26). Относительно мало страдало воспроизведение речевых заданий, но ответы на слова, предъявляемые в словесном эксперименте, воспроизводились с большим количеством ошибок, чем ответы, даваемые в аналогичном эксперименте, проведенном до введения амитал-натрия. Ухудшение репродукции сказывалось также в увеличении латентного периода ответов.

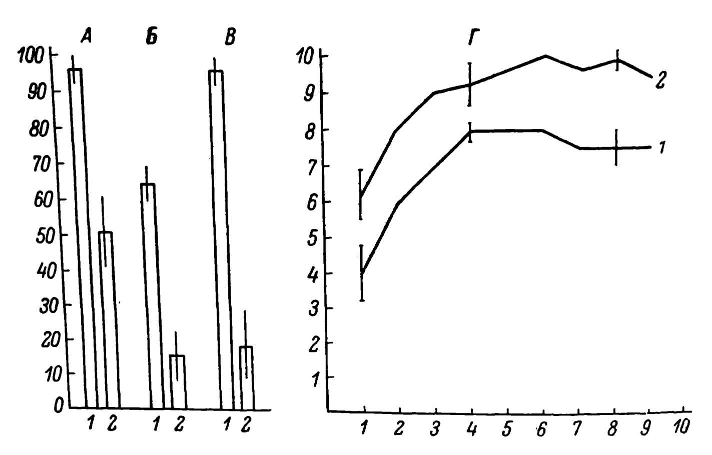


Рис. 26. Изменения долговременной (*А*, *Б*, *В*) и кратковременной (*Г*) памяти в период действия амитал-натрия.

А — количество правильно воспроизведенных ответов через 2—6 час. после словесного эксперимента, проведенного до введения амитал-натрия (*1*) и после введения (*2*); *Б* — количество сюжетных картинок, которые могут быть описаны через 2—6 час. после предъявления до введения амитал-натрия (*1*) и после введения (*2*); *В* — количество сохраненных условных двигательных реакций, выработанных до введения амитал-натрия (*1*) и после введения (*2*). *По вертикали* — % правильных реакций. *Г* — кривая заучивания ряда слов до введения амитал-натрия (*1*) и после его введения (*2*); *по вертикали* — количество заученных слов; *по горизонтали* — число повторений словесного ряда.

В большей степени нарушается запоминание непосредственных раздражителей. В подавляющем большинстве опытов испытуемые, перечисляя показанные им сюжетные картинки, могли вспомнить только те из них, которые предъявлялись им до введения амитал-натрия. Рисунки, которые были им показаны в период действия препарата, не назывались вовсе или упоминались лишь некоторые из них. Более того, во многих опытах больные не узнавали сюжетные картинки, показанные им в период действия амитал-натрия даже при прямом их предъявлении. Они заявляли, что видят их впервые или вспоминали после сомнений и колебаний.

Часто и грубо страдало также воспроизведение выработанных в период действия амитал-натрия условных двигательных реакций. Это выражалось в том, что нарушалась приуроченность двигательной реакции к определенному условному сигналу. Если во время действия амитал-натрия каждый из условных сигналов, связанный с определенным подкреплением, вызывал специализированную, выработанную именно на него условную реакцию, то по окончании действия препарата эта специализация нарушалась. Один и тот же условный сигнал вызывал то одну, то другую двигательную реакцию. Кроме того, условные сигналы, впервые применявшиеся в период действия амитал-натрия, могли вызвать появление двигательных реакций, вырабатывавшихся до введения препарата.

Таким образом, амитал-натрий относительно мало подавляет следы словесных условных связей, больше влияет на воспроизведение непосредственных раздражителей и особенно подавляет следы связей между непосредственными сигналами и двигательными реакциями, хотя воспроизведение самих двигательных реакций безотносительно к сигналу не нарушается.

Все перечисленные нарушения функции сохранения следов обнаруживаются в тех случаях, когда экспериментальные задания воспроизводятся спустя 2—6 час. после окончания действия амитал-натрия. Иначе говоря, эти нарушения свидетельствуют о расстройстве относительно долговременной памяти. Однако, как указывалось, если в период действия амитал-натрия вырабатываются новые условные рефлексы, то они в течение некоторого времени могут быть достаточно регулярными. Следовательно, на кратковременную память амитал-натрий существенно не влияет. Это предположение было проверено в серии специальных исследований, в которых больным предлагалось запомнить ряды из 10 слов.

Сопоставление кривой заучивания ряда слов до введения амитал-натрия и в период его действия показало, что возможность запечатления следов на коротких отрезках времени под влиянием амитал-натрия не только не ухудшается, но может даже улучшаться. Кривая заучивания иногда раньше достигает максимума и держится на более высоких цифрах, т. е. предъявляемый ряд слов запоминается более быстро и полно, чем до введения амитал-натрия (рис. 26, *Г*).

Итак, в период действия амитал-натрия замыкание условных рефлексов возможно. Возможно и сохранение этих условных связей на относительно коротких отрезках времени. Более длительное сохранение условных связей оказывается глубоко дефектным. Следовательно, в период действия амитал-натрия обнаруживается своеобразная диссоциация между кратковременной и относительно долговременной памятью. Кратковременная память или не изменяется, или даже улучшается, в то время как долговременная оказывается существенно нарушенной.

СЕНСОРНЫЕ ФУНКЦИИ

Проведенные нами исследования показали, что введение амитал-натрия значительно изменяет некоторые характеристики слуха (Трауготт и др., 1964, 1966а, 1966б).

Абсолютная чувствительность слуха. При любом из клинических эффектов амитал-натрия абсолютные пороги существенно не изменялись (рис. 32, *А*, *Б*). Лишь иногда отмечалось повышение порогов на 5—10 дб. Наряду с этим амитал-натрий резко повышает пороги возникающих под влиянием слуховых раздражителей сосудистых и дыхательных реакций. В результате этого подпороговый диапазон исчезает и вегетативные реакции возникают лишь при интенсивностях звука, значительно больших, чем те, которые требовались для получения отчета о нем. После окончания действия амитал-натрия пороги вегетативных реакций снижались и субсенсорный диапазон восстанавливался.

Зависимость абсолютного порога от длительности стимула. Наши исследования показали, что амитал-натрий резко влияет на кривую обнаружения тональных посылок разной длительности. Он резко повышает абсолютные пороги звуковых сигналов малой длительности — от 2 до 50 мсек. Изменений порогов в отношении звуков более длительных амитал-натрий не вызывает (рис. 27, *А*).

Дифференциальные пороги по частоте и интенсивности. Амитал-натрий вызывает заметное увеличение дифференциальных порогов по интенсивности для звуков малой (10 дб над порогом) и большой интенсивности (70—90 дб над порогом). При интенсивностях звуков 30—50 дб над порогом дифференциальные пороги заметных изменений не претерпевают (рис. 27, *Б*). Исследования дифференциальных порогов по частоте обнаружили, что эти пороги заметно возрастают (рис. 27, *В*).

Адаптационная способность слухового прибора. Амитал-натрий резко уменьшает величину повышения абсолютного порога слуха после звуковой нагрузки и сокращает время, в течение которого этот порог возвращается к исходному уровню (рис. 27, *Г*).

Разборчивость речи. Каков бы ни был эффект внутривенного вливания амитал-натрия, он существенно не изменял результатов речевой аудиометрии (рис. 33, *Б*, *В*). Однако часто удавалось отметить, что у больных, у которых разборчивость речи была затруднена, амитал-натрий улучшал результаты аудиометрии. Вместе с тем этот препарат изменял характер распознавания слов, предъявляемых при речевой аудиометрии. При состояниях эйфории и расторможенности испытуемые заменяли ряды слов словами созвучными, иногда они реагировали раньше, чем успевали дослушать до конца предъявляемое слово, и воспроизводили лишь первые услышанные слоги. В результате этого возрастало количество ошибок в распознавании слов.

Выделение тональных и речевых сигналов из шума. Амитал-натрий уменьшал маскирующее действие шума и облегчал распознавание сигнала на фоне помех. Порог обнаружения тонов в условиях шума заметно снижался (рис. 28, *А*). Этот своеобразный

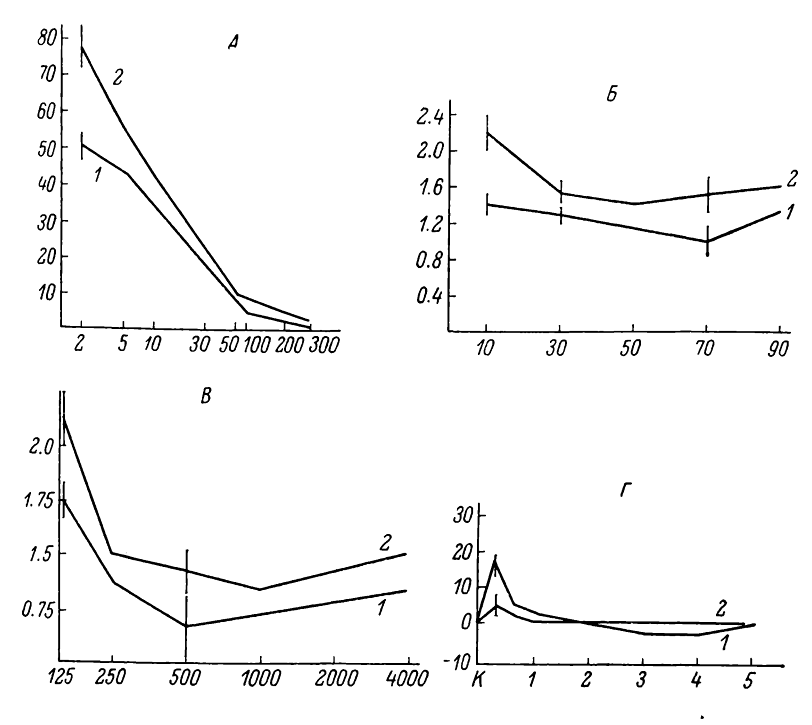


Рис. 27. Изменения сенсорных функций в период действия амитал-натрия.

А — кривые обнаружения тональных сигналов разной длительности; *по вертикали* — дб относительно порога при длительности тона 300 мсек.; *по горизонтали* — длительность сигнала в мсек. *Б* — дифференциальные пороги по интенсивности для тона 1000 гц; *по вертикали* — глубина модуляции (в дб); *по горизонтали* — дб над порогом слуха. *В* — дифференциальные пороги по частоте; *по вертикали* — отклонение частоты (в %); *по горизонтали* — частота в гц. *Г* — адаптация к звуковой нагрузке (тон 1000 гц, 90 дб над порогом, длительность 3 мин.); *по вертикали* — дб над порогом слуха для тона 1000 гц; *по горизонтали* — время (в мин.) после окончания звуковой нагрузки. *К* — контрольное определение до звуковой нагрузки. *1* — до и *2* — после введения амитал-натрия.

эффект введения амитал-натрия был особенно четко выражен в отношении звуков речи. Амитал-натрий постоянно и резко улучшал разборчивость речи в условиях шума (рис. 28, *В*). Как указывалось, у некоторых испытуемых амитал-натрий улучшал результаты речевой аудиометрии и при отсутствии помех. Однако существенно, что и тогда, когда чувствительность слуха

не обострялась и не улучшалась разборчивость речи в условиях тишины, амитал-натрий неизменно улучшал способность выделять звуки речи из шума. У ряда испытуемых слабый шум в контрольных исследованиях обострял чувствительность слуха и улучшал результаты тональной и речевой аудиометрии. После введения амитал-натрия этот эффект во всех случаях исчезал.

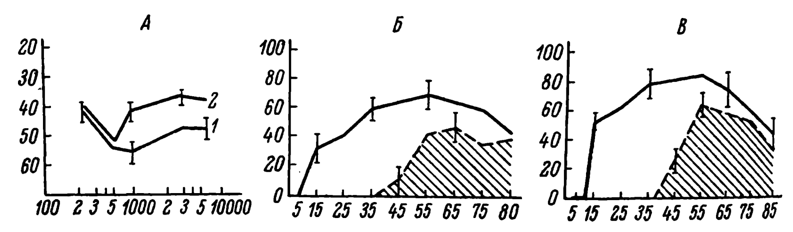


Рис. 28. Изменения сенсорных функций в период действия амитал-натрия.

А — тональная аудиометрия в условиях шума до (*1*) и после (*2*) введения амитал-натрия; *по вертикали* — потеря слуха в дб; *по горизонтали* — частота в гц. *Б* — речевая аудиограмма в условиях тишины (*сплошная линия*) и в условиях шума (*прерывистая линия*) до введения амитал-натрия; *В* — то же после введения. *По вертикали* — разборчивость речи (в %); *по горизонтали* — уровень речевых сигналов в дб над порогом. На всех кривых уровень шума равен 50 дб над порогом.

В целом, проведенные исследования показали, что амитал-натрий изменяет функции слухового анализатора следующим образом: он существенно не влияет на абсолютные пороги восприятия длительных звуков, но резко повышает пороги обнаружения звуков малой длительности, повышает дифференциальные пороги по интенсивности для очень слабых и очень сильных звуков. В период действия амитал-натрия испытуемые более грубо различают прирост интенсивности этих звуковых сигналов. Он также повышает дифференциальные пороги звуковых раздражений для крайних — низких и высоких — частот. Амитал-натрий резко повышает пороги вегетативных реакций на звуковые раздражители, уменьшает влияние звуковой нагрузки на чувствительность слухового прибора и улучшает распознавание тональных и речевых сигналов в условиях помех.

МОТОРИКА

Выше уже упоминалось, что характер эффекта введения амитал-натрия и, в частности, его воздействие на моторику значительно варьирует в зависимости от состояния двигательной активности до введения препарата. Целесообразно поэтому проанализировать отдельно особенности действия амитала при различных состояниях моторных систем. Будет рассмотрено действие амитал-натрия: а) на фоне нормальной, неизмененной моторики; б) при кататоническом ступоре.

Действие амитал-натрия при отсутствии поражения моторных систем

Сразу же после окончания вливания амитал-натрия одновременно с жалобами на головокружение возникают нарушения равновесия и резкая туловищная атаксия. Без поддержки больные не могут сохранять вертикальное положение, шатаются и падают, при ходьбе раскачиваются, цепляются за предметы. Мимика выглядит грубой, отяжелевшей. Движения теряют точность, становятся слишком размашистыми и порывистыми. Специальное неврологическое исследование в этот период выявляет четкие мозжечковые симптомы. Отмечается резкий одно- или (чаще) двусторонний горизонтальный нистагм, промахивание при пальце-носовой и пяточно-коленной пробах, адиадохокинез. Речь делается скандированной, монотонной, дизартричной, появляются неоправданные остановки и ударения, внезапные и резкие смены интонаций. Дискоординация тонких движений, заметная уже при простом наблюдении, особенно четко видна в письме и рисунках больных (рис. 29). Максимум этих нарушений приходится на первые 2—3 мин. действия амитал-натрия, а затем на протяжении 20—30 мин. они постепенно убывают и исчезают.

Одновременно с появлением мозжечковых нарушений неврологическое исследование выявляет нарушение окуломоторной иннервации: преходящий парез глазодвигательных нервов в виде затруднения и слабости движений глазных яблок в стороны и легкий расходящийся страбизм. Обычно глазодвигательные нарушения держатся не более 1—2 мин., но в отдельных случаях наблюдается довольно длительная (до 10—15 мин.) и резко выраженная офтальмоплегия с полной неподвижностью взора и двусторонним птозом.

Еще на фоне выраженных мозжечковых явлений часто можно отметить значительное оживление двигательной активности. Общее количество движений возрастает. Растормаживаются двигательные автоматизмы, которые у взрослых людей обычно бывают задержаны: больные почесываются, потягиваются, потирают руки, болтают ногами, излишне часто меняют позы, прочищают нос, без надобности поправляют одежду, прическу и т. д.

С уменьшением мозжечковой симптоматики (примерно на 5—6-й минуте) заметно возрастает экспрессивность мимики и моторики. Появляется богатое жестикулярное сопровождение речи, избыточные сопутствующие движения. Мимика и голос приобретают массу оттенков, становятся утрированно выразительными, особенно в разговоре на волнующие темы. Иногда общее двигательное оживление не заметно, а возрастают лишь экспрессия интонаций и мимики. Изменения моторики в таких случаях можно наблюдать только при точной регистрации. Увеличение двига-

1 Я ходила гулять, была хорошая погода

2 Я ходила гулять, была хорошая пог

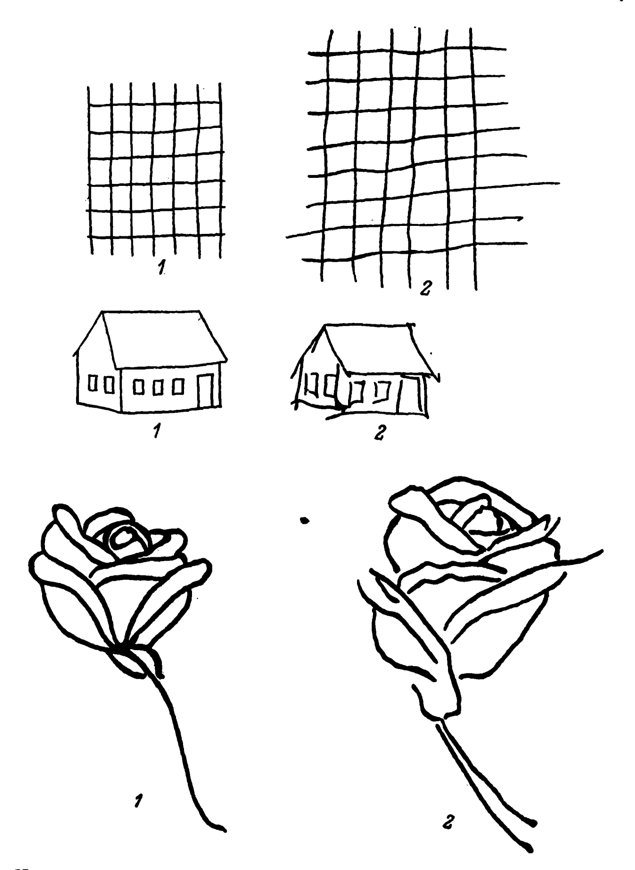


Рис. 29. Изменения письма и рисунка в период действия амитал-натрия
1 — до и *2* — после введения препарата.

тельной активности и усиление экспрессивных компонентов моторики держатся обычно от 20 мин. до 2—3 час.

Таким образом, клиническое наблюдение и неврологическое исследование показывают, что амитал-натрий вызывает мозжечковые нарушения, особенно выраженные в первые минуты после вливания. Несколько позднее выявляется маскируемое вначале мозжечковыми нарушениями усиление экспрессивных компонентов мимики и моторики, являющееся, по-видимому, отражением повышения активности базальных ядер стриопаллидарной системы.

В наших исследованиях была использована серия клинических тестов, рассчитанных на выявление локальных нарушений кортикальной регуляции движений. Оказалось, что пробы на пальцевой, конструктивной, символический и оральный праксис, задания на ориентировку в пространстве (простые и сенсибилизированные), а также праксис позы выполняются после введения амитал-натрия без нарушений. Отсюда следует, что на двигательные функции, зависящие от теменных областей коры, этот препарат не влияет.

При исследовании кинестетического анализа у половины больных сразу же после введения амитал-натрия происходило нарушение дифференцировок, выработанных на проприоцептивные раздражители. Если в обычном состоянии больные легко различали проприоцептивные сигналы при сгибании пальца под углом в 5—10°, то после введения амитал-натрия иногда происходило огрубление дифференцировок и различались только углы в 20—30°. Это явление, однако, нельзя отнести только за счет избирательного действия амитал-натрия на кинестетический анализ, так как после введения препарата страдают, как указывалось, и звуковые дифференцировки.

Пробы на динамический праксис и реципрокную координацию (бимануальная проба), применяемые в неврологической практике для выявления лобно-премоторных нарушений, непосредственно после введения амитал-натрия выполнялись с очевидными ошибками и затруднениями. Характер ошибок был однотипен: у всех обнаруживались персервации, итеративные движения, замена цепи разных движений повторением одного и того же простого элемента без замедления темпа и без уменьшения общего количества движений. При повторении этих же заданий через 25—35 мин. обнаружилось заметное улучшение по сравнению с контрольными исследованиями. Проведенная в этот период графическая проба, рассчитанная на быстрое переключение координаций, выполнялась также с значительно лучшими результатами.

Появление динамической апраксии указывает на то, что непосредственно вслед за введением амитал-натрия, т. е. на высоте мозжечковых нарушений, появляются и нарушения премоторно-

лобной регуляции моторных актов. Эти преходящие, но вполне отчетливые расстройства сглаживаются также одновременно с мозжечковыми явлениями, и на смену им может прийти даже своеобразное улучшение регуляции движений со стороны премоторных отделов коры, которое совпадает по времени с усилением функции базальных ядер.

Для того чтобы более полно проанализировать вызываемые амитал-натрием изменения моторики, изучались также относительно простые по структуре условные двигательные реакции. Двигательные рефлексы вырабатывались на речевом подкреплении, условная реакция заключалась в сжимании кисти в кулак или нажатии пальцами на пластинку. Двигательные реакции учитывались в условных единицах шкалы рефлексометра, в части опытов велась электромиографическая регистрация движений.

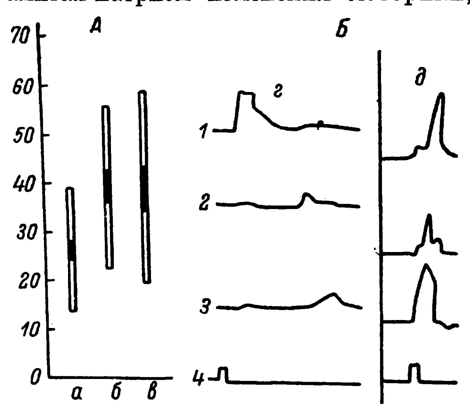


Рис. 30. Изменения амплитуды и характера условных двигательных реакций в период действия амитал-натрия.

А — величина реакций: *а* — до, *б*, *в* — после введения амитал-натрия; *по вертикали* — величина реакций в условных единицах. *Б* — цепные двигательные реакции: *г* — до, *д* — после введения амитал-натрия. *1*, *2*, *3* — механограммы движения 2-го, 3-го и 4-го пальцев; *4* — отметка раздражителя.

Исследование показало, что при введении амитал-натрия латентный период, амплитуда и структура двигательных реакций резко изменяются. Обычно непосредственно после введения амитал-натрия реакции с длинным и коротким латентными периодами беспорядочно чередовались, и лишь через 5—20 мин. наступала стабилизация латентного периода на более коротких по сравнению с контрольным исследованием цифрах. Амплитуда двигательных реакций в подавляющем большинстве исследований возрастала (рис. 30, *А*). В некоторых случаях увеличение амплитуд достигало 50% и даже 70% от первоначальной величины. Обычно увеличение амплитуд возникает сразу же после окончания вливания амитал-натрия, но иногда стойкому увеличению предшествовал период резких колебаний или даже уменьшения величины движений. Увеличение двигательных амплитуд может сохраняться на протяжении 2—4 час. Наиболее резкое уменьшение латентного периода и самый заметный рост амплитуд условных движений наблюдались в тех случаях, когда амитал-натрий вызывал успокоение или состояние эйфории. Но даже если амитал-натрий вызывал

снотворный эффект и общая двигательная активность естественно снижалась, двигательные реакции, полученные до засыпания, в моменты пробуждения и по окончании сна могли быть большими по величине сравнительно с контрольными исследованиями.

Электромиографическая регистрация условных двигательных рефлексов показывает значительный рост амплитуды мышечных

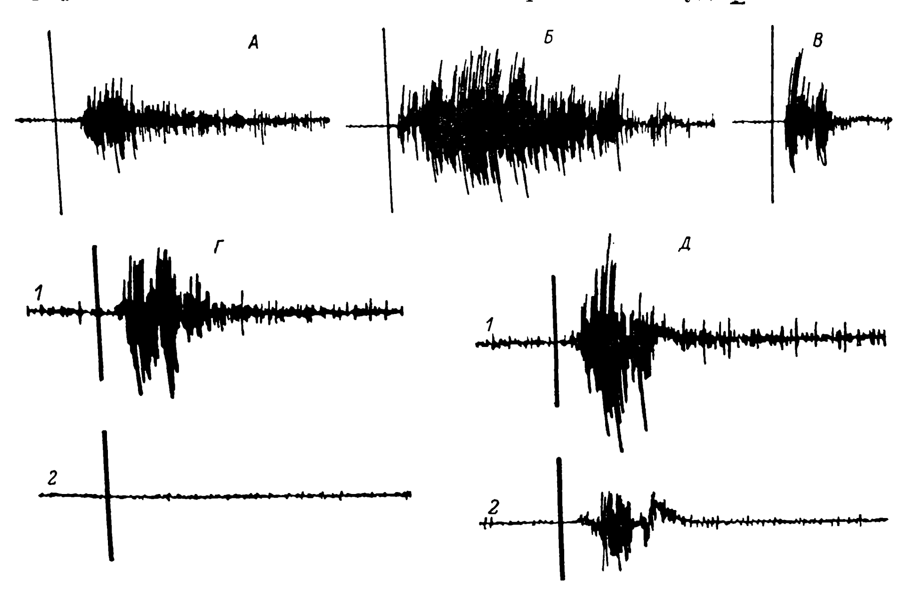


Рис. 31. Изменения двигательных условий реакций в период действия амитал-натрия.

А — ЭМГ условной реакции до и *Б*, *В* — после введения амитал-натрия, *Г* — условная реакция до и *Д* — после введения амитал-натрия. *1* — ЭМГ правого предплечья, *2* — то же левого предплечья. Условная реакция в виде нажима на мембрану правой рукой. *Вертикальная линия* — отметка раздражителя.

потенциалов и длительности реакции. Изменяется и общий рисунок электромиограммы. До введения амитал-натрия амплитуда мышечных потенциалов, возникающих при действии условного сигнала, увеличивается постепенно, и максимальные по величине потенциалы занимают лишь небольшой по времени отрезок регистрируемой реакции, после чего величина их также постепенно убывает. Под влиянием амитал-натрия амплитуды пиков очень быстро достигают своего максимума и долго не снижаются, а затем разом обрываются. Этим самым реакция утрачивает характерную форму веретена (рис. 31, *Б*, *В*).

Еще одна особенность двигательных реакций, появляющаяся иногда после введения амитал-натрия, заключается в том, что осуществление двигательных условных рефлексов, так же как и

спонтанных движений, сопровождается множеством лишних, ненужных действий. Так, нажимая пальцами на мембрану, в чем состоял основной условный двигательный акт, больная могла одновременно шаркать по полу ногами, кивать головой, высовывать язык или попеременно нажимать то левой, то правой рукой, то кончиками пальцев, то всей ладонью и т. д. Иначе говоря, двигательные реакции становились диффузными, в них вовлекались мышечные группы, ранее в движении не участвовавшие (рис. 31, *Д*). Весьма часто после введения амитал-натрия появляются итеративные и интерсигнальные двигательные реакции, когда одиночный условный сигнал вызывает повторные движения. Все эти факты указывают на расширение иррадиации в эффекторном звене условного рефлекса, когда возникающее при действии условного сигнала возбуждение широко распространяется в пределах двигательного анализатора.

Характерные изменения претерпевают цепные условные двигательные реакции. Если до введения амитал-натрия была выработана условная реакция в виде последовательной смены движений пальцев, то после введения препарата эти движения могут возникать одновременно или каждое следующее движение наступает до окончания предыдущего (рис. 30, *Б*).

Как указывалось, в период действия амитал-натрия происходит значительное расширение генерализации условных рефлексов. При изучении этого явления мы столкнулись с двумя типами расширения зоны генерализации. В одних случаях ухудшалось само различение звуковых сигналов. Больной не только реагировал движением на неподкрепляемый сигнал, но и словесно, ошибочно квалифицировал этот сигнал как условный. В этих случаях, следовательно, имело место расширение рецепторной генерализации. В других случаях расширение генерализации происходило за счет того, что больные реагировали движением на раздражители, которые они в словесном отчете совершенно правильно расценивали как не имеющие сигнального значения. Так, при предъявлении неподкрепляемых, промежуточных между положительным и дифференцировочным сигналами тонов больные заявляли: «это не тот звук» или «на этот нажимать не нужно» и одновременно нажимали рукой на мембрану, т. е. производили условное движение. В одном опыте у одного и того же больного могли одновременно наблюдаться оба типа расширения генерализации. Однако необходимо подчеркнуть, что генерализация 1-го типа, связанная с ухудшением различения сигналов, обычно захватывает меньшую зону частот, чем генерализация 2-го типа, когда двигательные реакции появляются на сигналы, которые больной отчетливо различает от условных раздражителей.

В тех случаях, когда наблюдался срыв дифференцировки, т. е. когда возникали двигательные реакции на дифференцировочный раздражитель, больные также нередко словесно оценивали эту

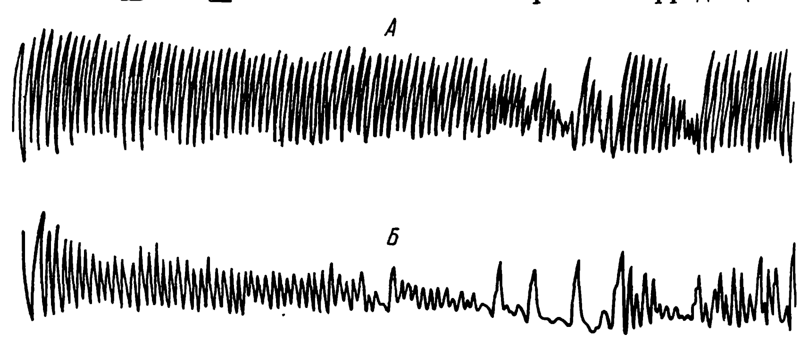
свою двигательную реакцию как ошибочную: «на этот не надо было нажимать», «извините, ошиблась», а затем при повторении дифференцировочного раздражителя снова повторяли ту же ошибку. Таким образом, дифференцирование раздражителей в словесном отчете и в двигательных реакциях оказалось различным, причем особенно грубо нарушались двигательные дифференцировки.

Как указывалось, после введения амитал-натрия строгая приуроченность определенной двигательной реакции только к данному сигналу исчезает и происходит смешение ранее точно специализированных двигательных реакций. Этот факт, а также то, что двигательное дифференцирование нарушается грубее рецепторного, указывает на чрезмерно широкую иррадиацию в двигательных системах и избирательное нарушение в них активного торможения. Выше говорилось, что под влиянием амитал-натрия ухудшаются все формы внутреннего торможения. Приведенные только что факты заставляют думать, что большое значение в срыве тормозных рефлексов в период действия амитал-натрия следует, по-видимому, приписать его избирательно сильному растормаживающему действию на эффекторное звено условных рефлексов.

В специальной серии опытов изучалась возможность воспроизведения простых двигательных актов в определенном ритме. Ритмы задавались ударами метронома, на каждый из которых больной должен был произвести движение — разгибание пальцев кисти и сжимание их в кулак. Испытывались ритмы 30, 60, 90, 120 и 150 в минуту. После введения амитал-натрия при быстрой смене сгибательных и разгибательных движений появлялись задержки, преимущественно в фазе разгибания, и движения не доводились до конца, т. е. появлялась спастичность, которая приводила к трансформации ритма (рис. 32, *Б*). Наиболее отчетливо это явление наблюдалось у больных, у которых такая тенденция имелась и до введения препарата. Статистическая обработка показала, что до введения амитал-натрия коэффициент корреляции между степенью спастичности и частотой ритма был равен 0.13, что указывает па слабую степень связи между этими явлениями. После введения амитал-натрия коэффициент корреляции возрастал до 0.67. Это свидетельствует о появлении высокой степени связи между спастичностью и частотой ритма. Зависимость между этими явлениями выражается в том, что после введения амитала при постепенном возрастании частоты ритма спастичность возрастает очень резко (рис. 32, *В*, *Г*). Следовательно, та частота ритма движений, т. е. тот уровень проприоцептивной импульсации, который до введения амитал-натрия не влиял на характер движений, теперь приводил к спастичности. Это показывает, что амитал-натрий усиливает роль проприоцептивной импульсации.

Таким образом, под влиянием амитал-натрия возникают признаки резкого облегчения двигательных реакций. Движения уско-

ряются по темпу за счет укорочения латентного периода. Количество движений увеличивается, они возрастают по амплитуде, становятся более спастическими. Расширяется иррадиация и



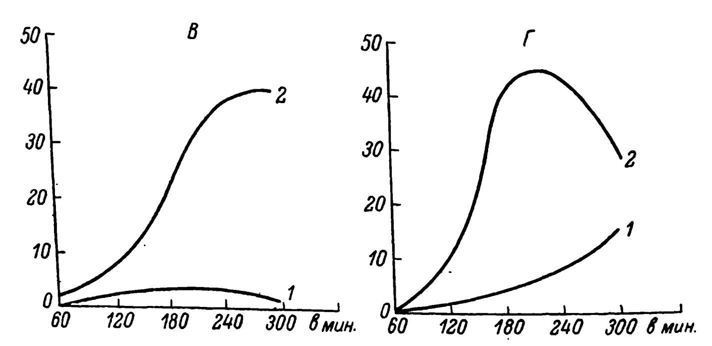


Рис. 32. Изменения ритмических двигательных реакций в период действия амитал-натрия.

А — возникновение спастичности при ритмических движениях до введения амитал-натрия; Б — то же после введения; *внизу* — отметка раздражителя. В, Г — зависимость спастичности от частоты ритма движений (результаты двух опытов). 1 — до и 2 — после введения препарата. *По вертикали* — спастичность в условных единицах, *по горизонтали* — количество движений в мин.

ухудшается внутреннее торможение в эффекторном звене условных реакций.

Следует подчеркнуть, однако, что все признаки облегчения моторной активности прослеживаются только на выученных произвольных движениях. Судьба элементарных безусловных двигательных реакций иная. Нами исследовалось влияние амитал-натрия на коленные рефлексы. Раздражение, как при обычном неврологическом осмотре, наносилось молоточком по сухожилию

четырехглавой мышцы бедра. Регистрация мышечных потенциалов производилась с мышц сгибателей и разгибателей голени. Записывалась также миограмма мышц бедра другой ноги, что позволяло проследить наличие перекрестных рефлексов, степень их иррадиации. Проведенные исследования показали, что под влиянием амитал-натрия коленные рефлексы угнетаются: снижается их величина, укорачивается тонический компонент, уменьшается длительность, амплитуда и количество последовательных колебаний, уменьшается зона иррадиации (рис. 33). Отсюда следует, что амитал-натрий, облегчая кортикально обусловленные двигательные акты, угнетает моносинаптические спинальные рефлексы.

Совокупность экспериментальных и клинических данных позволяет предполагать, что изменения моторики, возникающие под влиянием амитал-натрия связаны главным образом с его избирательным воздействием на базальные ядра и мозжечок. Как известно, и базальные ядра, и мозжечок являются звеньями систем кольцевых связей, участвующих в регуляции кортикальных движений. Одна из этих систем начинается от тормозных зон коры (поле 4S), включает в себя стриатум, паллидум, вентролатеральное ядро таламуса и заканчивается в премоторных и моторных отделах коры. Принято считать, что импульсация в пределах этой системы несет тормозные влияния к моторным зонам коры, устраняя возможность возникновения излишних избыточных движений, могущих возникнуть в процессе реализации возбуждения в двигательных системах (Gottschick, 1955). Иначе говоря, вероятно, функционированием именно этих систем ограничивается эффекторная иррадиация произвольных движений.[4]

Резкое усиление экспрессивных компонентов моторики и речи, увеличение числа сопутствующих и содружественных движений и появление множества обычно заторможенных двигательных автоматизмов заставляют предположить, что под влиянием амитал-натрия активность стрио-паллидарных ядер усиливается и циркуляция возбуждения в системе, включающей в себя эти структуры и моторную кору, облегчается. По-видимому, в результате этого облегчается и осуществление кортикальных движений и расширяется иррадиация в двигательных системах. Прямые доказательства усиления активности одного из звеньев этой кольцевой системы имеются в исследованиях Т. Н. Соллертинской и соавт. (1966, 1967), которые показали, что в период действия амитал-

[4] Существование у человека специальной корковой тормозной зоны, обнаруженной у высших животных, признается не всеми авторами (Пенфилд и Джаспер, 1958; Spiegel, 1963). Однако наличие у человека кольцевой системы, которая несет тормозные влияния и включает в себя базальные ядра, убедительно доказывается клиникой поражения отдельных структур, входящих в эту систему, а также стереотаксическими операциями на паллидуме и вентро-латеральных ядрах таламуса при различных подкорковых гиперкинезах и ригидности.

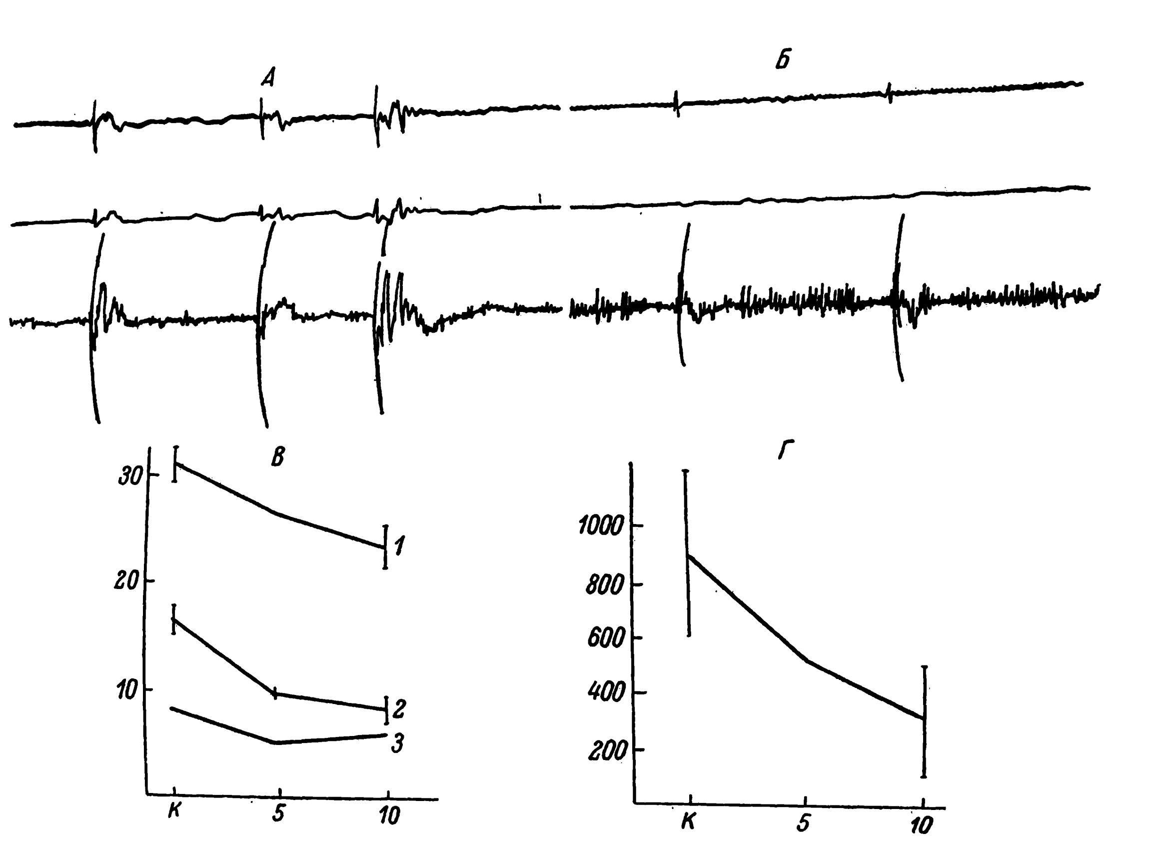


Рис. 33. Изменения коленных рефлексов в период действия аминал-натрия.

А — до, *Б* — после введения препарата. *Сверху вниз*: ЭМГ четырехглавой мышцы левого бедра, трехглавой мышцы правого бедра и четырехглавой мышцы правого бедра. Раздражения наносятся на сухожилие четырехглавой мышцы правого бедра. *В* — амплитуды: *1* — максимального пика ЭМГ, *2* — последовательных волн ЭМГ, *3* — ЭМГ перекрестного рефлекса; *по вертикали* — величина амплитуды (в мм), *Г* — длительность ЭМГ (в мсек.); *по вертикали* — длительность реакций в мсек.; *по горизонтали на В, Г* — время (в мин.) после введения препарата. *К* — контрольное определение.

натрия пороги реакций на прямое раздражение хвостатого ядра снижаются, а электрическая активность, характерная для стимуляции этой структуры, становится доминирующей.

Другая система кольцевых связей начинается от полушарий мозжечка, проходит через ретикулярную формацию ствола и следует к вентро-латеральным ядрам таламуса, куда, как уже указывалось, стекаются также импульсы от базальных ядер. Далее возбуждение по таламо-кортикальным проекциям идет к моторным и лобным отделам коры. Мозжечковая импульсация вносит координирующие коррекции в кортикальные движения, регулирует отношения между мышцами синергистами и антагонистами и определяет нужную последовательность включения отдельных компонентов движения при осуществлении сложных двигательных актов. В период действия амитал-натрия выявляется группа неврологических симптомов (туловищная атаксия, горизонтальный нистагм, дискоординация движений), прямо указывающих на резкое угнетение функций мозжечка. Ряд электрофизиологических данных также подтверждает, что барбитураты резко угнетают активность и старых, и новых отделов мозжечка (Combs, 1954).

Из сказанного следует, что к переднелобным и премоторным зонам коры через вентро-латеральное ядро таламуса по таламокортикальным путям стекаются импульсы от двух структур — базальных ядер и мозжечка, которые регулируют осуществление моторных актов и активность которых резко изменяется под влиянием амитал-натрия. По-видимому, этим и объясняется появление в период действия амитал-натрия отчетливых признаков расстройства премоторно-лобной регуляции движений характера динамической апраксии.

Изменения выработанных в эксперименте условных двигательных реакций, возникающие при введении амитал-натрия, также отражают нарушения лобной регуляции моторики, которые, как указывалось, в свою очередь зависят от изменений восходящих к моторным зонам коры влияний от мозжечка и стриопаллидарных структур.

Из общего комплекса нарушений условных двигательных реакций можно выделить расстройства, обусловленные преимущественно нарушением мозжечковой регуляции движений, и расстройства, зависящие от изменения активности базальных ядер. С бóльшой долей вероятности можно предполагать, что колебания латентного периода и амплитуды, нарушение цепных рефлексов, нестабильность и «выпадения» условных реакций, т. е. нарушения, вероятно, отражающие расстройства координации движений, связаны с изменением мозжечковых влияний на лобные и премоторные зоны коры. Они выявляются в первые минуты действия амитал-натрия, когда максимально выражены признаки функционального выключения мозжечка. Стойкое

увеличение амплитуды и уменьшение латентного периода двигательных реакций, диффузность движений, нарушение дифференцирования в эффекторном звене рефлекса, интерсигнальные и итеративные реакции отражают, по-видимому, облегчающие влияния на моторную кору со стороны базальных ядер стриопаллидарной системы. Эти изменения особенно выражены, когда исчезают мозжечковые нарушения и на первый план выступают признаки усиления активности подкорковых двигательных ядер.

В комплексе изменений моторных реакций, связанных с усилением активности ядер стриопаллидарной системы, также могут быть выделены два различных варианта двигательного облегчения. Для первого из них характерно только увеличение амплитуды и укорочение латентного периода двигательных условных реакций при отсутствии изменений рисунка моторики. Второй вариант характеризуется резким увеличением количества сопутствующих и интерсигнальных движений и расширением эффекторной иррадиации, при этом латентный период и амплитуда каждого движения могут не изменяться. Есть основания предполагать, что первый вариант является результатом усиления неспецифических влияний со стороны базальных ядер на моторную кору. Во втором варианте, по-видимому, имеет место выявление собственной активности специфических двигательных структур подкорки. Естественно, что справедливость этого предположения нуждается в экспериментальной проверке.

При изложении экспериментальных данных было отмечено, что признаки облегчения моторных актов при введении амитал-натрия прослеживаются только на произвольных, выученных рефлексах, замыкающихся в коре, в то время как элементарные безусловные двигательные реакции, например коленные рефлексы, явно угнетаются — уменьшается их величина, укорачивается тонический компонент в последействии, суживается зона иррадиации. Подавление моносинаптических рефлексов говорит о том, что под влиянием амитал-натрия слабеют нисходящие облегчающие влияния на мотонейроны спинного мозга. Какими физиологическими механизмами обусловлена столь разная судьба произвольных условнорефлекторных движений и движений элементарных безусловнорефлекторных, остается, по существу, совершенно неясным. В этом отношении могут быть высказаны лишь самые общие предположения. Известно, что угнетение облегчающих нисходящих влияний на мотонейроны может быть результатом влияния со стороны разных надсегментарных структур. Торможение спинномозговых рефлексов удавалось получить при раздражении тормозных зон коры (Tower, 1936), при угнетении активности бледного шара и неспецифических систем таламуса (Росси и Цанкетти, 1960). Однако маловероятно, что угнетение нисходящих облегчающих влияний в период действия амитал-натрия может быть объяснено воздействием со стороны этих структур.

Наши исследования показывают, что активность базальных ядер и неспецифических систем таламуса при введении этого препарата усиливается, а тормозные процессы в коре ослабевают (Трауготт и др., 1962; Соллертинская и др., 1966, 1967).

Источником мощных нисходящих влияний на мотонейроны является мозжечок. Он оказывает постоянное тоническое влияние на активность тормозной зоны ретикулярной формации (Росси и Цанкетти, 1960) и угнетает функцию вестибуло-спинальной системы, умеряя осуществляемый ею антигравитационный экстенсорный тонус. При разрушении мозжечка постепенно, через определенный промежуток времени, моносинаптические рефлексы усиливаются и развивается экстензорная ригидность. Поэтому кажется парадоксальным, что при функциональном выключении мозжечка в период действия амитал-натрия возникает снижение постурального тонуса и угнетение моносинаптических рефлексов.

Имеются, однако, экспериментальные и клинические факты, указывающие на то, что в определенных условиях выключение мозжечка может стать источником усиления нисходящих тормозных влияний (Коновалов, 1939). Неврологическая клиника свидетельствует о том, что при остро возникающем угнетении функций мозжечка при геморрагиях и травмах на первых этапах заболевания возникает резкая мышечная гипотония и снижение сухожильных рефлексов. Равным образом в эксперименте на животных введение барбитуратов, угнетающих активность мозжечка, является эффективным средством для срочного устранения мышечной ригидности, вызванной разрушением различных тормозных надсегментарных структур (Лебедев, 1958, 1961). Механизм этих явлений неясен, но очевидно, что острое выключение мозжечка, по крайней мере на первых этапах, вызывает не усиление, а ослабление нисходящих тормозных влияний. По-видимому, снижение тонуса и угнетение коленных рефлексов при введении амитал-натрия также связано с остро возникающим выключением мозжечка. Это тем более вероятно, что максимум угнетения коленных рефлексов наблюдается в период выраженных мозжечковых нарушений и уменьшается с их исчезновением.

Возможно, что усиление тормозных нисходящих влияний на моносинаптические рефлексы, которое возникает после введения амитал-натрия, объясняется также и угнетением облегчающих зон ретикулярной формации. Исследования многих авторов, в том числе наши, показали, что активность стволовой ретикулярной формации барбитуратами подавляется.

Сопоставив все эти данные, можно остановиться на предположении о том, что усиление тормозных нисходящих влияний на моносинаптические рефлексы в период действия амитал-натрия связано с острым выключением мозжечка и устранением влияний со стороны облегчающей зоны ретикулярной формации ствола.

Итак, совокупность изложенных фактов свидетельствует о том, что следует различать два основных механизма действия амитал-натрия на моторику. Во-первых, он облегчает кортикально обусловленные движения в силу повышения активности стриопаллидарных систем и функционального выключения мозжечка. Во-вторых, он усиливает нисходящие тормозные влияния, умеряя постуральный тонус и угнетая моносинаптические рефлексы, что связано с острым выключением мозжечка и, вероятно, с уменьшением влияний со стороны облегчающей зоны ретикулярной формации ствола.[5]

Высказанные нами гипотезы несомненно не отражают все сложности влияния амитал-натрия на двигательную активность. Очевидно, что полное понимание физиологических механизмов, лежащих в основе этих изменений регуляции движений, потребует еще многих дополнительных исследований.

Действие амитал-натрия при ступорозных состояниях

Своеобразие влияния амитал-натрия на моторику особенно ярко проявляется при синдромах обездвиженности. При ступорах различного генеза этот препарат оказывает сильнейшее растормаживающее действие, возникающее почти мгновенно после окончания вливания. Как уже говорилось, этот эффект амитал-натрия широко используется в практических целях, но, кроме того, растормаживающее действие этого препарата дает возможность составить представление о разнообразных патофизиологических соотношениях, складывающихся в нервной системе, которые создают внешне сходную картину ступора.

В наших исследованиях (Кауфман, 1965) было прослежено действие амитал-натрия при двух вариантах кататонического ступора, весьма схожих по клинической картине, поскольку и в том и в другом случае наблюдался абсолютный мутизм и полная обездвиженность с резким напряжением мускулатуры. Иногда, правда, при оценке особенностей мышечного тонуса различия между больными можно было заметить уже в обычном для них состоянии. Так, для первой разновидности ступора была характерна резко распрямленная поза с преобладанием тонуса экстенсорной мускулатуры. В некоторых, особо ярких случаях поза этих больных напоминала картину опистотонуса и децеребрационной ригидности. При пальпации мускулатуры определялись твердые мышечные жгуты, пассивные движения были невозможны,

---

[5] Ранее на основании изучения выученных движений нами было высказано предположение (Кауфман, 1963), что амитал-натрий усиливает облегчающие влияния на моторику. Изучение моносинаптических рефлексов показало, что это суждение неполно и справедливо только в отношении кортикальных движений и что влияние амитал-натрия на моторные центры оказалось более сложным.

при попытках насильственного сгибания тонус возрастал до резкой ригидности. У таких больных каталепсия, вычурные позы, а также двигательные стереотипии не наблюдались. Распределение мышечного тонуса у больных этой группы было аналогично картинам экстензорной ригидности, наблюдающейся у животных при децеребрации на уровне четверохолмия (Sherrington, 1898; Sprague, Chambers, 1954), когда функция тормозных отделов ретикулярной формации, лишенных связей с вышерасположенными тормозными структурами, угнетается, и возникает резкое преобладание облегчающих влияний на спинальные мотонейроны со стороны облегчающих зон ретикулярной формации среднего мозга и варолиева моста (Лебедев, 1958, 1961; Росси и Цанкетти, 1960).

Для второй разновидности ступора были характерны разнообразные вычурные фиксированные позы, которые, однако, всегда оставляли впечатление некоторой согбенности из-за склоненной вперед головы и согнутых коленей. Тонус мышц и в особенности флексоров был повышен по каталептоидному типу. При пассивных разгибаниях отмечалось сопротивление характера «зубчатого колеса», с трудом преодолеваемое, но ослабевающее при повторных движениях. На фоне полнейшей обездвиженности здесь иногда наблюдались стереотипно повторяющиеся время от времени двигательные автоматизмы: кивание головой, оскаливание зубов и т. п. Характерно, что у этих больных была возможна фиксация в приданных позах. Известно, что при высокой децеребрации по передней границе таламуса, т. е. при выключении кортикальных тормозных зон и тормозящих влияний стриарной системы у животных возникает преобладание пластического тонуса, характеризующееся повышением напряжения флексоров, симптомом зубчатого колеса, а также резким усилением постуральных рефлексов, благодаря чему тело и отдельные его члены могут удерживаться в чрезвычайно невыгодных позах длительное время (Орбели, 1938; Гинецинский и Лебединский, 1947). У человека некоторые из этих симптомов наблюдаются при паркинсонизме, где важную роль играет поражение ядер стрио-паллидарной системы, в том числе паллидума.[6] Сходство в распределении тонуса при второй разновидности ступора с явлениями паркинсонической ригидности и причудливыми позами таламических животных позволяет предположить, что нарушение тонуса в этих случаях зависит от поражения центров, расположенных выше мезэнцефального уровня, и что большое значение в возникновении этого вида мышечной ригидности имеют базальные ядра и паллидум в частности.

---

[6] Следует указать, что признание значительной роли бледного шара в происхождении паркинсонической ригидности остается в силе (Перли, 1956; Вейн, 1962) до сих пор, хотя понимание механизмов паркинсонизма в последние годы значительно усложнилось.

Однако типичные картины децеребрационной ригидности или повышения пластического тонуса наблюдались не у всех больных. Чаще симптоматика была не столь четкой, и одна только оценка распределения мышечного тонуса не давала возможности предположить ту или иную локализацию поражения. Наблюдение за процессом растормаживания при введении амитал-натрия позволяло судить об этом с большой уверенностью, хотя и в этих условиях различия между больными открывались не с первого взгляда.

При обоих формах ступора происходило резкое снижение мышечного тонуса и исчезновение связанных с мышечной гипертонией фиксированных поз. Поза становилась удобной, естественной, несколько расслабленной, выражение лица успокоенным. Затем появлялись спонтанные или обусловленные приказом или вопросом движения и речь. Позже, примерно на 3-й минуте, двигательные акты и высказывания приобретали черты экспрессивности, отчетливо выражая эмоциональные оттенки переживаний. Если растормаживающий эффект оказывался неполным и останавливался на первых стадиях, то мышечная ригидность исчезала, тонус мышц снижался, но больные оставались обездвиженными или возникающие у них движения были слабы, истощаемы, а голос был тихим и однотонным. Когда по окончании срока действия препарата больной возвращался в ступорозное состояние, затормаживание происходило в обратной последовательности: вначале движения, мимика и голос теряли выразительность, «обесцвечивались». В этот период осуществление многих произвольных движений было еще возможно. Постепенно движения вызывались все с большим и большим трудом, но тонус мышц был еще низким, поза свободной и, наконец, вся симптоматика восстанавливалась в первоначальном виде и больной закоченевал в обычной для него позе.

Итак, судя по первому впечатлению, ход растормаживания, возникающего под влиянием амитал-натрия при обеих формах ступора был очень сходен. Однако более подробный анализ процесса двигательного растормаживания позволяет обнаружить определенные различия, характерные для каждой формы ступора. Эти различия позволяют установить в каждом случае ступора топику преимущественного поражения.

При первой разновидности ступора быстро восстанавливаются глотание, жевание, кашель, фонация, т. е. амитал-натрий легко снимает торможение с мышечных групп, иннервируемых черепно-мозговыми нервами, ядра которых расположены в каудальной части ствола в области продолговатого мозга. В то же время глазодвигательная, а иногда и мимическая мускулатура растормаживается слабо и больные, несмотря на полную, казалось бы, нормализацию тонуса в мышцах век и лица, не открывают глаз или только чуть приподымают веки, не фиксируют взор, и лицо их

остается гипомимичным. Такое медленное, избирательно затрудненное растормаживание движений глаз и лицевой мускулатуры является еще одним свидетельством того, что зона преимущественного поражения при этой форме ступора находится в области среднего мозга и варолиева моста, где находятся ядра глазодвигательных и лицевого нервов. Для этой разновидности ступора, как указывалось, характерной является поза децеребрационной ригидности. Сопоставляя этот факт с особенностями действия амитал-натрия на черепномозговую иннервацию можно высказать предположение, что поражение в данном случае охватывает не только неспецифические облегчающие зоны ретикулярной формации среднего мозга и варолиева моста,[7] но и специфические двигательные ядра, расположенные на этом уровне.

Возникающие после введения амитал-натрия кортикально обусловленные, выученные движения — обычно это привычные действия по самообслуживанию или выполнение инструкций при врачебном осмотре — остаются сдержанными, экономными, точно направленными на цель. Избыточной двигательной активности, бесцельных движений никогда не появляется. Те же особенности двигательных реакций можно проследить в условнорефлекторном эксперименте, а также в речи. После растормаживания в первую очередь появляются высказывания, направленные на выяснение важных для больного вопросов: о выписке, о родных, о работе, или реплики, отражающие актуальные бредовые переживания.

Таким образом, при осуществлении кортикально обусловленных движений после растормаживания введением амитал-натрия у этих больных сохраняется принцип значимости (более легкое и совершенное выявление жизненно важной деятельности) и отсутствует нарушение плана действий. Это свидетельствует о том, что у них нет поражения кортикальных центров регуляции движений как премоторных, так и переднелобных.

Появляющиеся после введения амитал-натрия выученные движения сопровождаются обычными правильными содружественными движениями. Благодаря одновременному растормаживанию кортикально обусловленных и содружественных движений общий рисунок моторики остается ненарушенным. Нередко у этих больных после растормаживания появляются и экспрессивные жесты и движения, которые могут быть очень выразительны, отражая аффекты отчаяния, злобы, ненависти. Нормальное соотношение выразительных и содружественных движений с движениями кортикальными указывает на отсутствие специального поражения стриопаллидарных ядер экстрапирамидной системы.

В целом исследование позволяет предположить, что при первой форме ступора поражение локализуется на уровне каудальных

[7] О роли нарушения функции ретикулярной формации ствола в возникновении синдромов обездвиженности сообщается в работах И. П. Анохиной (1961, 1962) и Г. В. Морозова (1961).

отделов среднего мозга и ростральных отделов варолиевого моста. В процессе вовлечены облегчающая зона ретикулярной формации ствола, а также ядра черепномозговых нервов, расположенных более рострально. Вследствие такой локализации поражения деятельность вышерасположенных двигательных центров, специально не нарушенных, блокирована (рис. 34, *А*).

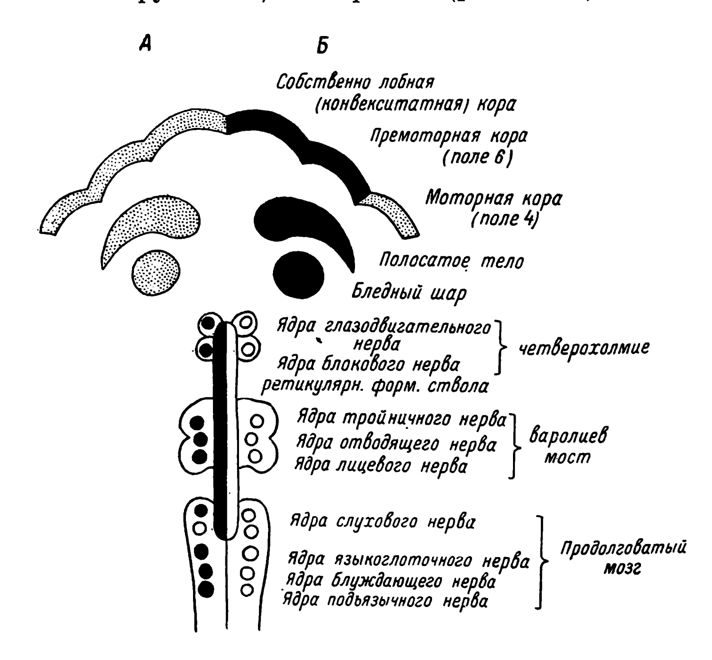


Рис. 34. Схема локализации основного очага поражения при ступоре у больных первой (*А*) и второй (*Б*) групп.

Черным обозначена структура преимущественного поражения; *точками* — структура, функции которых блокированы; *светлым* — интактные зоны.

Как указывалось, один из механизмов действия амитал-натрия заключается в том, что он остро подавляет активность мозжечка и, устраняя нисходящие облегчающие влияния ретикулярной формации ствола, снижает постуральный тонус. Эффект амитал-натрия при данной форме ступора объясняется, по-видимому, этим механизмом. По всей вероятности, он устраняет патологически усиленную импульсацию со стороны облегчающей зоны ретикулярной формации и тем снимает блокаду на уровне ствола, в результате чего возникает возможность прохождения импульсов от высших двигательных центров. Поэтому становится возмож-

ным осуществление всех кортикальных движений с нормальным соотношением в них пирамидных и экстрапирамидных компонентов.

При второй форме ступора, как говорилось, уже по характеру тонуса можно предположить, что поражение локализуется выше мезэнцефального уровня. Особенности эффекта амитал-натрия подтверждают это предположение. Амитал-натрий одинаково легко нормализует у этих больных всю черепномозговую иннервацию. Движения глаз, мимика оживляются у них резко и одновременно с глотанием, жеванием и фонацией. Это является одним из оснований, позволяющих предположить, что при данной форме ступора нет избирательного поражения ни в ростральных, ни в каудальных отделах ствола. В то же время при второй форме ступора в процессе растормаживания обнаруживаются грубые нарушения кортикально обусловленных движений. У этих больных легче растормаживаются не те движения и высказывания, которые в данный момент важнее всего, а различные побочные, ненужные и случайные действия. Сразу же после введения амитал-натрия, когда обездвиженность резко обрывается, больная вдруг задает какой-нибудь отвлеченный вопрос, начинает передвигать стоящий в стороне стул или писать пальцем на стене, хотя в это время волосы ей закрывают глаза, а халат широко распахнут. Принцип значимости, который обычно определяет стандартные нормы поведения, у этих больных резко нарушен. После амиталового растормаживания у них удается выявить также нарушение целенаправленности и плана действия. Делая что-нибудь спонтанно или выполняя инструкцию, они могут оборвать движения на полпути и заняться другим делом, могут производить движения, обратные требуемым, или застрять на стереотипном повторении одного и того же движения. Таким образом, введение амитал-натрия позволяет обнаружить при второй форме ступора нарушение принципа значимости, а также нарушение целенаправленности и плана действий при осуществлении произвольных движений. Это, как известно, является важным топическим признаком поражения переднелобных отделов коры, являющихся высшими центрами регуляции моторики (Лурия, 1962).

Кроме того, у этих больных резко нарушены содружественные и выразительные компоненты моторики. Возникающие после вливания амитал-натрия сложные кортикальные движения сопровождаются множеством излишних содружественных движений, напоминающих хореатические гиперкинезы, причем появляются они в мышечных группах, далеких от тех, которые совершают основную работу. При спаде растормаживающего эффекта, напротив, сопутствующие движения рано становятся недостаточными. Скованность, неловкость и причудливость моторики выявляются уже в период, когда выполнение многих кортикальных движений еще возможно. Излишняя двигательная активность, возникающая после введения амитал-натрия, чередование состояний с избыточ-

ными и недостаточными выразительными и содружественными движениями, диспропорция между движениями кортикальными и сопутствующими прямо указывают на функциональную недостаточность стрио-паллидарной системы и особенно того ее отдела, который участвует в осуществлении сопутствующих и выразительных движений. Возможно, это паллидум или аналогичное образование.

Все эти данные в целом дают основание предполагать, что при второй форме ступора поражение, обусловливающее ступорозную симптоматику, концентрируется в ядрах стрио-паллидарной системы, а также лобных и премоторных отделах коры. В силу этого у больных резко нарушены взаимоотношения между экстрапирамидными и пирамидными компонентами двигательных актов, при этом пирамидная система, по-видимому, не вовлечена в процесс, а лишь вторично заторможена. Более низкие, стволовые двигательные центры у этих больных также не поражены (рис. 34, *Б*).

Выше говорилось, что амитал-натрий оказывает облегчающее влияние на кортикальные двигательные акты благодаря своему действию на базальные ядра стрио-паллидарной системы. При этом усиливаются неспецифические облегчающие влияния со стороны этих образований на переднелобные и премоторные зоны коры. Но, кроме этого, амитал-натрий активирует собственную специфическую двигательную активность ядер стриопаллидарной системы, благодаря чему усиливаются экспрессивные компоненты моторики. Действие амитал-натрия при второй форме ступора, очевидно, зависит от этой его способности влиять на специфические и неспецифические функции ядер стриопаллидарной системы. Благодаря этому происходит резкое снижение пластического тонуса и постуральной ригидности. Здесь сказывается свойство амитал-натрия уменьшать тормозное неспецифическое влияние со стороны базальных ядер. Возникновение излишней неадекватной двигательной активности, избыточных содружественных и утрированных выразительных движений объясняется, по-видимому, способностью амитал-натрия усиливать собственную специфическую активность базальных ядер, которые у этих больных, очевидно, являются средоточием поражения.[8]

Сопоставление особенностей различных двигательных реакций при первой и второй формах ступора приведены в табл. 6.

---

[8] Более определенно о локализации и природе поражения в системе базальных ядер сказать нельзя. Известно, что в настоящее время далеко еще не разрешены вопросы о том, каким именно образованиям — черной субстанции, бледному шару, люисову телу или полосатому телу — принадлежит решающая роль в возникновении различного рода гиперкинезов и мышечной ригидности (Кандель, 1965). На этот счет существует множество точек зрения, каждая из которых, подкрепленная клиническими и экспериментальными фактами, отвергает остальные.

Таблица 6

Сопоставление различных форм двигательных реакций у больных 1-й и 2-й группы

Особенности двигательных, речевых и аффективных реакций	1-я группа	2-я группа
Тонус мышц.	Повышен резко, преобладание экстензоров.	Повышен, преобладание флексоров.
Каталепсия.	Нет.	Есть.
Вычурные позы.	Нет.	Есть.
Реакция опоры.	Есть.	Нет.
Движения век и глазных яблок.	Нет.	Могут быть.
Мигательные и роговичные рефлексы.	Нет или ослаблены.	Есть.
Жевательные движения.	Нет или ослаблены.	Есть.
Глотальные и кашлевые рефлексы.	Нет или ослаблены.	Есть.
Дыхание.	Аритмичное с задержками.	Ритмичное.
Содружественные и выразительные движения.	Нормального рисунка, ослаблены.	Отсутствуют или утрированы.
Двигательные стереотипии, насильственные движения.	Отсутствуют.	Характерны.
Корковые движения.	При растормаживании действия по самообслуживанию, программа действий не нарушена.	При растормаживании нелепые ненужные движения при отсутствии самообслуживания, программа действия нарушена.
Экспериментальные условные рефлексы.	В обычном состоянии нет, при растормаживании единичные реакции.	В обычном состоянии выработка возможна, при растормаживании возможны регулярные реакции.
Речевые реакции.	При растормаживании бредовые реплики, вопросы о себе.	При растормаживании нелепые высказывания, вопросы на отвлеченные темы.
Характерный аффект при растормаживании.	Страх, тревога, злоба.	Эйфория.

В работах В. Н. Русских (1962) и В. В. Русских и В. Н. Русских (1962), посвященных нейрогистологическому исследованию мозга больных с кататоническим ступором, были обнаружены тонкие, но вполне отчетливые изменения в коре премоторной области, нисходящих от нее связях к подкорковым узлам, ядрах стриопаллидарной системы и ретикулярной формации ствола, т. е. именно в тех структурах, о поражении которых свидетельствуют и наши исследования. В этих гистологических работах нет, однако, указаний на преимущественное поражение то более высо-

ких, то более низких этажей двигательной системы. Вероятно, это объясняется тем, что материал, которым располагали авторы, относился к смешанным вариантам. В клинике довольно часто встречаются случаи, когда можно говорить лишь о сравнительном преобладании той или иной симптоматики.

Данные, полученные при изучении влияния амитал-натрия на разные формы ступора, могут быть суммированы следующим образом: механизм действия амитал-натрия на моторику складывается из двух компонентов. Во-первых, он облегчает кортикально обусловленные движения в результате действия на стриопаллидарную систему и мозжечок, во-вторых, он снижает мышечный тонус и угнетает моносинаптические рефлексы в силу депримирующего действия на облегчающие зоны ретикулярной формации ствола. Несмотря на то что при разных формах ступора обнаруживаются оба компонента действия амитал-натрия на моторику, растормаживающий эффект в зависимости от локализации поражения обеспечивается то одним, то другим из этих компонентов. При первой форме ступора, когда поражение локализуется главным образом в области специфических двигательных ядер и облегчающей зоны ретикулярной формации ствола на уровне среднего мозга и варолиева моста, растормаживающее действие амитал-натрия обусловлено тем, что он устраняет повышенную активность облегчающей зоны ретикулярной формации. При второй форме ступора, когда поражены главным образом базальные ядра стриопаллидарной системы, растормаживающий эффект амитал-натрия связан с тем, что он усиливает активность базальных ядер.

В заключение следует отметить, что своеобразие эффектов амитал-натрия при различных формах обездвиженности показывает, что этот препарат может быть использован для нейрофизиологического анализа синдромов и для выявления локализации избирательного поражения.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА

Электроэнцефалографическое изучение действия барбитуратов было предметом многих исследований, но почти все они посвящены изучению наркотических доз этих препаратов. Впервые в 1936 г. Дербишайр и соавт. (Derbishire et al., 1936), а затем и многие другие исследователи показали, что все барбитураты, независимо от способа их введения и у животных, и у человека, в первой фазе своего действия вызывают появление быстрых высокоамплитудных колебаний частотой 20—35 сек. (Yung, Kornmüller, 1938; Z. Drohozki, J. Drohozki, 1939; Morison et al., 1943; Сыроватко, 1945; Brazier, Finesinger, 1945; Morison, Dasset, 1945; Lennox, 1946; Delgado et al., 1952; Walter, 1954). Эти ритмы вначале возникают в лобных и теменных отведениях,

а затем в течение нескольких секунд распространяются и на всю остальную кору. В своих работах Брезье (Brazier, 1948, 1954) указывает, что появление быстрой высокоамплитудной активности у человека коррелирует с состоянием эйфории и первыми признаками нарушения сознания.

Регистрируя одновременно электрическую активность кортикальных зон и различных подкорковых структур, разные авторы отмечали неодновременность появления этой активности в разных отведениях. Ряд исследователей наблюдали, что быстрая активность при введении барбитуратов появляется вначале в глубоких структурах: в зрительном бугре и хвостатом теле, а затем уже в структурах коры мозга (Knott et al., 1950; Monroe et al., 1955). Другие исследователи, наоборот, отмечали появление первых быстрых колебаний в корковых отведениях. Изменения активности глубоких структур, согласно их наблюдениям, появляются позже и остаются менее выраженными (Brazier, Finesinger, 1945; Hayne et al., 1949; Schneider et al., 1952; Hess et al., 1953; King, 1956). Эти авторы считают, что начальная быстрая активность при действии барбитуратов является корковой по происхождению, но одни из них видят в этом показатель прямого первичного действия барбитуратов на корковые нейроны (Brazier, Finesinger, 1945; King et al., 1955), в то время как другие (Schneider et al., 1952) объясняют появление в коре быстрой активности первичным влиянием барбитуратов на неспецифические структуры среднего мозга и изменением потока восходящих к коре сенсорных и неспецифических импульсов. Они основывают свое предположение на опытах с перерезкой ствола на разных уровнях, которые показывают, что перерезка продолговатого мозга не уничтожает быстрой активности (Schütz, Caspers, 1954), в то время как после перерезки среднего мозга (Schneider et al., 1952) быстрые волны после введения барбитуратов больше не появляются. Таким образом, вопрос о локализации первых биоэлектрических изменений при барбитуратовом наркозе и об источнике быстрой активности остается открытым.

С углублением наркоза, как отмечают все исследователи, частота быстрых колебаний снижается, а амплитуда их нарастает. В электроэнцефалограмме начинают преобладать ритмичные колебания частотой 14—16 или 8—12 в сек., которые обнаруживают тенденцию к чередованию уменьшения и увеличения амплитуд. В литературе они получили название барбитуровых веретен.

Эта активность, так же как быстрые колебания, наблюдается преимущественно в фронтальных и париетальных отведениях и при регистрации активности медиальных ядер таламуса (Morison et al., 1943, 1945; Clark, Ward, 1945; Monroe et al., 1955). При отведении от специфических латеральных ядер таламуса барбитуровые веретена, как правило, не регистрируются (Schneider et al., 1952; Monroe et al., 1955).

Барбитуровые веретёна при постепенном развитии наркоза вначале появляются в подкорковых структурах, а затем уже в структурах коры мозга (Yung, Kornmüller, 1938; Kennard, Nims, 1942; Clark, Ward, 1945; Lennox, Coolidge, 1949; Knott et al., 1950; Schneider et al., 1952; Monroe et al., 1955).

На возникновение барбитуровых веретен не влияет разрушение коры, окружающей регистрируемый участок, они не исчезают при перерезке афферентных нервных путей и специфических ядер зрительных бугров, но исчезают при полном разрушении медиальных отделов таламуса. Предполагают, что эта активность возникает за счет периодической суммации импульсов, циркулирующих по таламо-кортико-таламическим кольцевым путям (Morison, Dempsey, 1942; Брейзье, 1955). По данным Моррисона и Дассе (Morison, Dasset, 1945), эта ритмическая активность может регистрироваться в таламических отведениях и после декортикации. Следовательно, для ее существования сохранность кортико-таламических путей необязательна. Структурами, необходимыми для возникновения барбитуровых веретен, являются ядра, расположенные в медиальной части таламуса (Брейзье, 1955), так как при их дегенерации эта активность исчезает. Таким образом, основным источником веретенообразной активности следует считать медиальные структуры таламуса.

Вопрос о возникновении и источнике барбитуровых веретен обычно обсуждается в связи с данными изучения реакции вовлечения. Как известно (Dempsey, Morison, 1942), при низкочастотной стимуляции медиальных ядер таламуса в коре возникают генерализованные рекрутированные ответы, которые характеризуются правильным периодическим нарастанием, а затем спадением амплитуды колебаний. Эта искусственно вызванная у ненаркотизированных животных активность чрезвычайно близка по характеристике к барбитуровым веретенам, что и наводит исследователей на мысль о близости их механизма и о едином таламическом происхождении (Вальдман, 1963). Это представляется тем более вероятным, что, по данным Кинг (King, 1956), Е. Киллам и К. Киллам (E. Killam, K. Killam, 1957) и Домино (Domino, 1955), барбитураты, обычно вызывающие веретенообразную активность, одновременно с этим резко облегчают и реакцию вовлечения во всех областях мозга, где она обнаруживается. Реакции вовлечения становятся более длительными, амплитуда их нарастает, и они начинают возникать даже при таких раздражениях, которые до введения барбитуратов были подпороговыми. Все эти факты прямо или косвенно свидетельствуют о том, что веретенообразные колебания, возникающие под влиянием барбитуратов, являются показателем усиления активности медиальных неспецифических ядер таламуса.

Имеются, однако, данные о том, что для появления барбитуровых веретен весьма важное значение имеет хвостатое ядро,

Шнейдер и др. (Schneider et al., 1952) рассматривают эту структуру как пусковой механизм для возникновения вспышек ритмических колебаний при барбитуровом наркозе. По их наблюдениям, вспышки веретен вначале возникают в хвостатом ядре и медиальных ядрах зрительных бугров, а затем уже в коре. Более того, Шпигель (Spiegel, 1963) указывает, что веретена могут быть получены в коре при стимуляции хвостатых ядер, несмотря на обширные разрушения, включающие бледный шар и миндалину, т. е. прерывающие все известные связи между хвостатым ядром и медиальными ядрами таламуса. Он полагает, что в таких случаях путь импульсации, вызывающей вспышки веретен, может проходить от хвостатых ядер в коре через внутреннюю капсулу. Отсюда следует, что и медиальный таламус не является непременным участником создания веретенообразной активности. Эта точка зрения не нашла пока большого числа сторонников.

Итак, очевидно, что и медиальный таламус, и хвостатое ядро играют важную роль в возникновении веретенообразных колебаний, но каково значение каждой из этих структур, остается пока неясным.

Дальнейшие стадии наркоза, по данным всех исследователей, характеризуются постепенным замедлением доминирующих ритмов, появлением высокоамплитудных нерегулярных медленных колебаний, которые позднее прерываются периодами электрического «молчания», когда всякая волновая активность на время исчезает. Однако мы не будем останавливаться на этих данных, так как состояния глубокого наркоза не входили в круг наших исследований.

Генерализованные реакции десинхронизации в коре — обычный эффект действия различных афферентных стимулов — исчезают или резко уменьшаются уже при небольших дозах барбитуратов. Большинство авторов рассматривают угнетение этих реакций как доказательство того, что барбитураты подавляют активность ретикулярной формации ствола (Domino, 1955; King, 1956; Paul-David et al., 1960). В прямом эксперименте угнетающее влияние наркотиков (нембутал) на ретикулярную формацию ствола было прослежено Френчем и соавт. (French et al., 1953). По их данным, ответные потенциалы в области моста и среднего мозга резко подавляются под влиянием барбитуратов. В то же время вызванные потенциалы, возникающие в латеральных афферентных путях, остаются прежними. В работе Ганглов и Монье (Gangloff, Monnier, 1957) показано, что барбитураты (фенобарбитал) в большей степени угнетают связи ретикулярной формации с другими отделами мозга, чем проведение в самой системе ретикулярной формации, причем в первую очередь подавляется проведение к коре, зрительным буграм и хвостатому ядру.

Придавая особое значение гипоталамической области в возникновении генерализованной реакции активации коры, Гельгорн

(Gellhorn, 1958) считает, что исчезновение под влиянием барбитуратов реакции десинхронизации в ответ на афферентные стимулы связано с угнетением системы гипоталамус—кора. Им было показано, что по мере того как под влиянием барбитуратов урежается ритм разрядов заднего гипоталамуса, угнетаются и генерализованные реакции десинхронизации коры на афферентные стимулы. Однако другие исследователи получили противоречащие этому факты. Грин и Морин (Green, Morin, 1953) показали, что спонтанный ритм нейронов заднего подбугорья мало изменяется даже под влиянием больших доз барбитуратов. Таким образом, вопрос о влиянии барбитуратов на заднее подбугорье остается нерешенным.

И. С. Робинер (1961) обращает внимание на то, что вместо реакции десинхронизации в наркозе могут появляться реакции в виде увеличения амплитуды и синхронизации спонтанных ритмов. В каждой электроэнцефалографической стадии наркоза афферентные стимулы вызывают реакцию синхронизации характерных для данной стадии ритмов — быстрой активности в первой стадии, веретен и медленных волн в последующих. Отсюда автор делает вывод о неправомерности концепции об угнетающем влиянии на ретикулярную формацию ствола как причине исчезновения реакции десинхронизации и считает, что характер генерализованных реакций на афферентные стимулы определяется меняющимся уровнем лабильности корковых клеток.

При исследовании вызванных потенциалов коры в ответ на периферические раздражители различной модальности (зрительные, тактильные, болевые, слуховые и т. д.) было отмечено, что характер первичных и вторичных ответов коры изменяется с глубиной наркоза. В отношении особенностей вызванных потенциалов на первых стадиях наркоза единого мнения нет. Большинство авторов воздерживается от суждений по этому поводу, считая, что регистрация вызванных потенциалов в этот период невозможна из-за резкой активации фоновой ритмики. С углублением наркоза выявление вызванных ответов облегчается. Глубокий барбитуровый наркоз является одним из основных методических условий для регистрации и изучения вызванных потенциалов. Все исследователи отмечают, что с нарастанием глубины наркоза, по мере того как угнетается фоновая активность, локальные ответы проекционной зоны упрощаются. Исчезает их электроотрицательный компонент и дополнительные волны, увеличивается латентный период и длительность рефрактерной фазы, но амплитуда и продолжительность положительного потенциала первичного ответа увеличиваются (Bremer, 1936; Marshall, 1938, 1941; Forbes, Morison, 1939; A. Arduini, M. Arduini, 1954; King et al., 1955; King, 1956; King, Killam, 1957; Вальдман, 1963).

Таким образом, в определенной стадии наркоза проведение возбуждения по специфическим афферентным путям, если судить

о нем по характеру первичных ответов, не только не угнетается, но даже облегчается.

Вторичные ответы на сенсорное раздражение в условиях наркоза также возрастают (Forbes, Morison, 1939; Брезье, 1955; Purpura, 1956). Эти ответы, как известно, отличаются большим латентным периодом и тем, что распространение их не ограничено проекционной зоной, а регистрируется по всей поверхности коры. Появление этих ответов не связано с импульсацией, поступающей по классическим афферентным путям и проходящей через специфические ядра зрительных бугров. Они исчезают лишь при разрушении неспецифических ядер таламуса. Исследования, указывающие на сохранность этих ответов, заставляют предполагать, что проведение возбуждения в сложных полисинаптических путях, проходящих через неспецифические медиальные ядра таламуса, также не угнетаются барбитуратами.

Суммируя литературные данные по изучению действия барбитуратов на электрическую активность различных мозговых структур, можно прийти к следующему заключению. Барбитураты угнетают ретикулярную формацию ствола мозга, причем в первую очередь блокируются связи этой структуры с другими отделами мозга, а затем уже возбудимость самой ретикулярной формации. Активность неспецифических структур таламуса под влиянием барбитуратов усиливается. Вероятно, такое же действие оказывают барбитураты на хвостатые ядра. Проведение возбуждения по специфическим афферентным путям своеобразно изменяется, но не угнетается по крайней мере при средней степени наркотического эффекта. В отношении действия барбитуратов на структуры заднего гипоталамуса сведения противоречивы.

Все упоминавшиеся до сих пор исследователи, изучая тот или иной представитель группы барбитуратов (чаще всего это гексенал, пентонал или фенобарбитал), интересовались в основном теми особенностями их влияния на биоэлектрическую активность, которые свойственны всем производным барбитуровой кислоты и которые отличают их от ингаляционных наркотиков. Внимание исследователей было сосредоточено на изучении изменений, вызываемых большими наркотическими дозами барбитуратов. Амиталнатрий использовался в некоторых из этих исследований (Брезье, 1955; Робинер, 1961) наряду с другими препаратами, причем были отмечены некоторые частные особенности его действия в наркотических дозах, например, более длительная и более выраженная, чем при других препаратах, стадия веретенообразных ритмов. Изучение амитал-натрия в дозах, дающих седативный и растормаживающий эффект, что главным образом нас интересовало, не производилось.

Это и побудило нас провести специальную серию исследований, посвященных анализу действия терапевтических доз амиталнатрия на различные и подкорковые, субкортикальные и кортикальные структуры. Терапевтическими дозами в данном случае

мы называем дозы, эквивалентные тем, которые применяются в психиатрической клинике для растормаживания, т. е. 3—8 мг на 1 кг веса. Исследование проводилось в хронических опытах на кроликах с имплантированными электродами (Соллертинская и др., 1966, 1967).

Сразу же после внутривенного введения амитал-натрия кролик успокаивался, исчезали признаки возбуждения и страха, вызванные экспериментальной обстановкой. Бодрствующий вид при этом мог сохраняться. Иногда кролик «обвисал», становился вялым, неподвижным, но реакции на прикосновение и тем более на болевые раздражения оставались. Признаки глубокого наркотического сна при данных дозах амитал-натрия наблюдались редко.

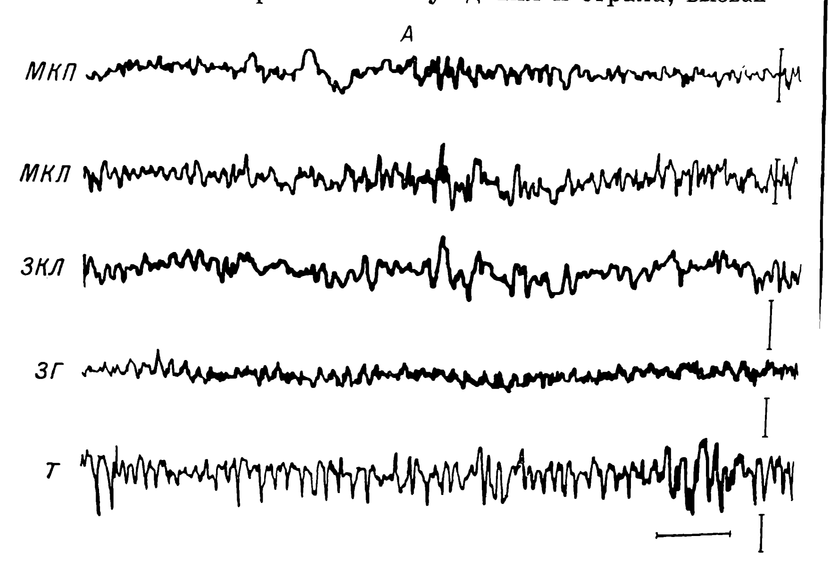
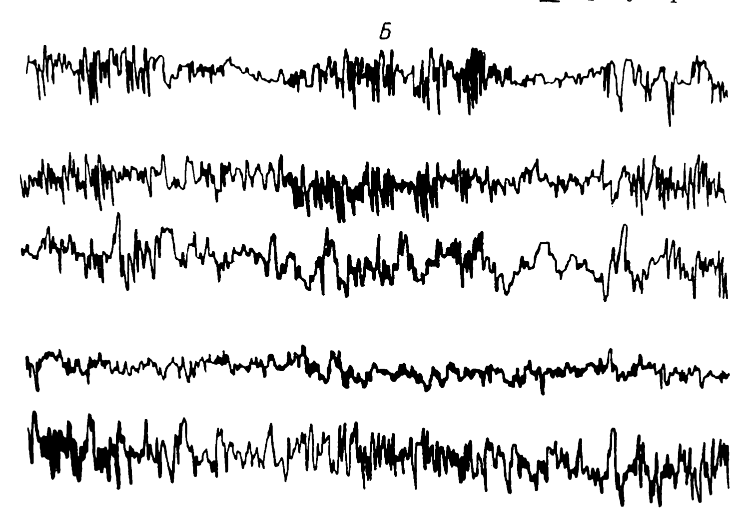


Рис. 35. Изменения фоновой электрической активности мозга кролика
А — до, *Б* — после введения препарата. *МКП* — моторная кора справа; *МКЛ* — *Т* — неспецифические ядра

Изменения фоновой электрической активности. Они возникали сразу же после окончания инъекции, однако фазы активации быстрых ритмов, о которой сообщает большинство авторов, в наших исследованиях никогда не наблюдалось. Непосредственно после введения амитал-натрия или через 1—1.5 мин. во всех отведениях исчезала десинхронизация и регулярный ритм 4—7 в 1 сек., так называемый ритм напряжения. Вместо этого в фоновой электроэнцефалограмме появлялись периодические синхронизированные веретенообразные колебания всегда одной и той же частоты 13—14 в 1 сек. с амплитудой 250—400 мкв, которые дли-

лись до 2—5 сек. и повторялись через каждые 0.5—3 сек. на протяжении 1—1.5 час. (рис. 35). Вспышки веретен были максимальны по амплитуде и длительности в хвостатых ядрах, неспецифических ядрах таламуса и моторной коре и менее выражены в затылочной коре. В заднем и переднем гипоталамусе, гиппокампе и пириформной коре залпы веретен, если и возникали, то были малы по амплитуде и кратковременны. В коротких паузах между разрядами веретен регистрировались медленные нерегулярные колебания



в период действия амитал-натрия (Соллертинская и др., 1967).
моторная кора слева; *ЗКЛ* — затылочная кора слева; *ЗГ* — задний гипоталамус; таламуса. Калибровка — 50 мкв/1 сек.

1—3 в 1 сек., амплитудой до 500 мкв. Эта форма активности была больше выражена в структурах переднего и заднего гипоталамуса и пириформной коре. При появлении признаков глубокого наркоза вспышки веретен исчезали и доминирующими во всех отведениях были медленные нерегулярные волны.

Реакции на афферентные стимулы. Реакции в виде десинхронизации и появления ритма напряжения амитал-натрием угнетались. Это обнаруживалось и быстрым уменьшением выраженности и длительности реакций и нарастанием пороговой силы раздражителя, необходимого для их появления. Вместо реакций десинхронизации и реакций в виде ритма напряжения афферентные раздражители часто начинали вызывать реакции в виде появления залпа веретен (рис. 36, *Г*).

Эффекты прямого раздражения глубоких структур (табл. 7). При раздражении заднего гипоталамуса после введения амитал-

Рис. 36. Изменения реакций десинхронизации на афферентные стимулы у кролика в период действия аминал-натрия (Соллертинская и др., 1967).

Вспышка веретен в ответ на звуковое раздражение (*отметка снизу*) в период действия амитал-натрия. *ПК* — пириформная кора. Остальные обозначения те же, что на рис. 35.

натрия пороги реакций в виде десинхронизации и в виде ритма напряжения резко повышались. Если десинхронизация и возникала, то она была слабо выражена, появлялась только в глубоких структурах и не прослеживалась в коре.

Пороги реакций в виде вспышки высокоамплитудных медленных волн, которые обычно возникают при раздражении переднего гипоталамуса, амитал-натрий существенно не изменял, а в ряде опытов даже снижал. Пороги реакций десинхронизации при раздражении этой структуры заметно повышались. Реакции в виде вспышек веретен 13—14 в 1 сек. нередко возникали и при раздражении переднего, и при раздражении заднего гипоталамуса, чего до введения препарата не наблюдалось.

Амитал-натрий заметно не изменял пороги реакции десинхронизации на высокочастотное раздражение таламуса и хвостатого ядра, но эти реакции после его введения появлялись редко и были слабо выражены. В то же время специфические для этих структур реакции в виде залпов веретен возникали теперь гораздо чаще, были более длительными, охватывали большее число глубоких структур, и для их возникновения теперь требовалась меньшая интенсивность стимула. Реакции в виде залпов веретен на прямую

Таблица 7

Влияние амитал-натрия на пороги (в вольтах) генерализованных реакций коры при прямом высокочастотном раздражении глубоких структур мозга у кроликов (Соллертинская и др., 1966)

Раздражаемые структуры	Формы генерализованных реакций					
	десинхронизация и появление ритма напряжения		вспышка высокоамплитудных медленных волн		вспышка веретен	
	до введения амитал-натрия	после введения амитал-натрия	до введения амитал-натрия	после введения амитал-натрия	до введения амитал-натрия	после введения амитал-натрия
Передний гипоталамус	1.02±0.50	3.40±1.55	0.70±0.35	0.7±0.35	—	—
Задний гипоталамус	0.66±0.20	4.10±1.50	—	—	—	—
Неспецифические ядра таламуса	1.60±0.70	2.50±1.40	—	—	1.50±0.60	0.80±0.50
Хвостатые ядра	1.70±0.50	1.50±1.30	—	—	1.30±0.60	0.50

натрия пороги реакций в виде десинхронизации и в виде ритма напряжения резко повышались. Если десинхронизация и возникала, то она была слабо выражена, появлялась только в глубоких структурах и не прослеживалась в коре.

Пороги реакций в виде вспышки высокоамплитудных медленных волн, которые обычно возникают при раздражении переднего гипоталамуса, амитал-натрий существенно не изменял, а в ряде опытов даже снижал. Пороги реакций десинхронизации при раздражении этой структуры заметно повышались. Реакции в виде вспышек веретен 13—14 в 1 сек. нередко возникали и при раздражении переднего, и при раздражении заднего гипоталамуса, чего до введения препарата не наблюдалось.

Амитал-натрий заметно не изменял пороги реакции десинхронизации на высокочастотное раздражение таламуса и хвостатого ядра, но эти реакции после его введения появлялись редко и были слабо выражены. В то же время специфические для этих структур реакции в виде залпов веретен возникали теперь гораздо чаще, были более длительными, охватывали большее число глубоких структур, и для их возникновения теперь требовалась меньшая интенсивность стимула. Реакции в виде залпов веретен на прямую

Таблица 7

Влияние амитал-натрия на пороги (в вольтах) генерализованных реакций коры при прямом высокочастотном раздражении глубоких структур мозга у кроликов (Соллертинская и др., 1966)

Раздражаемые структуры	Формы генерализованных реакций					
	десинхронизация и появление ритма напряжения		вспышка высокоамплитудных медленных волн		вспышка веретен	
	до введения амитал-натрия	после введения амитал-натрия	до введения амитал-натрия	после введения амитал-натрия	до введения амитал-натрия	после введения амитал-натрия
Передний гипоталамус	1.02±0.50	3.40±1.55	0.70±0.35	0.7±0.35	—	—
Задний гипоталамус	0.66±0.20	4.10±1.50	—	—	—	—
Неспецифические ядра таламуса	1.60±0.70	2.50±1.40	—	—	1.50±0.60	0.80±0.50
Хвостатые ядра	1.70±0.50	1.50±1.30	—	—	1.30±0.60	0.50

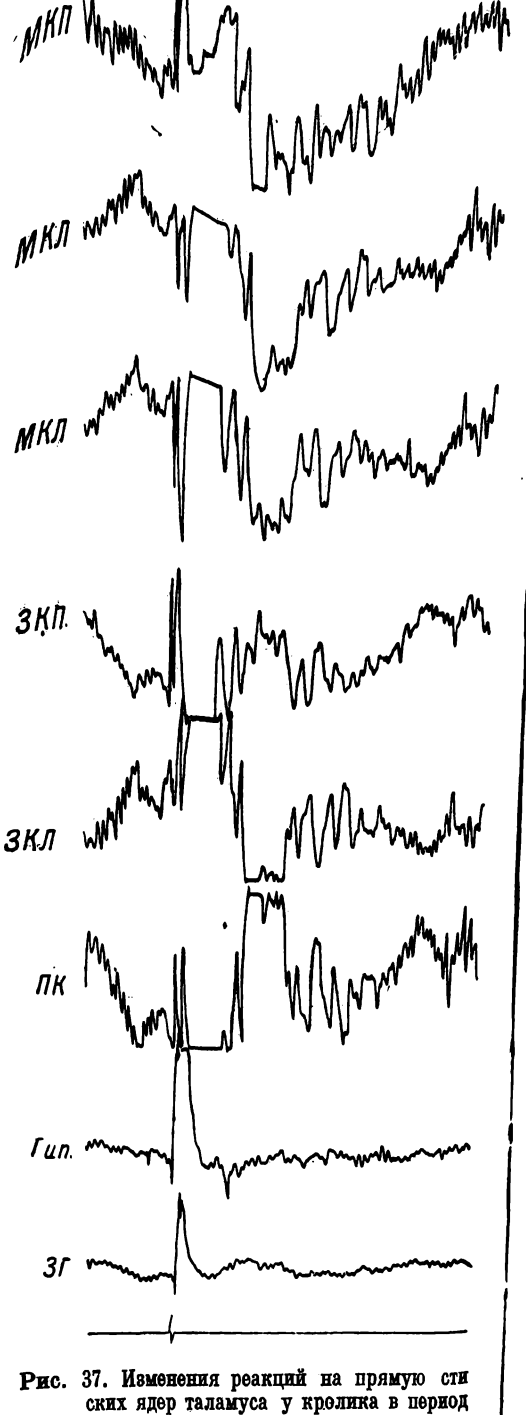
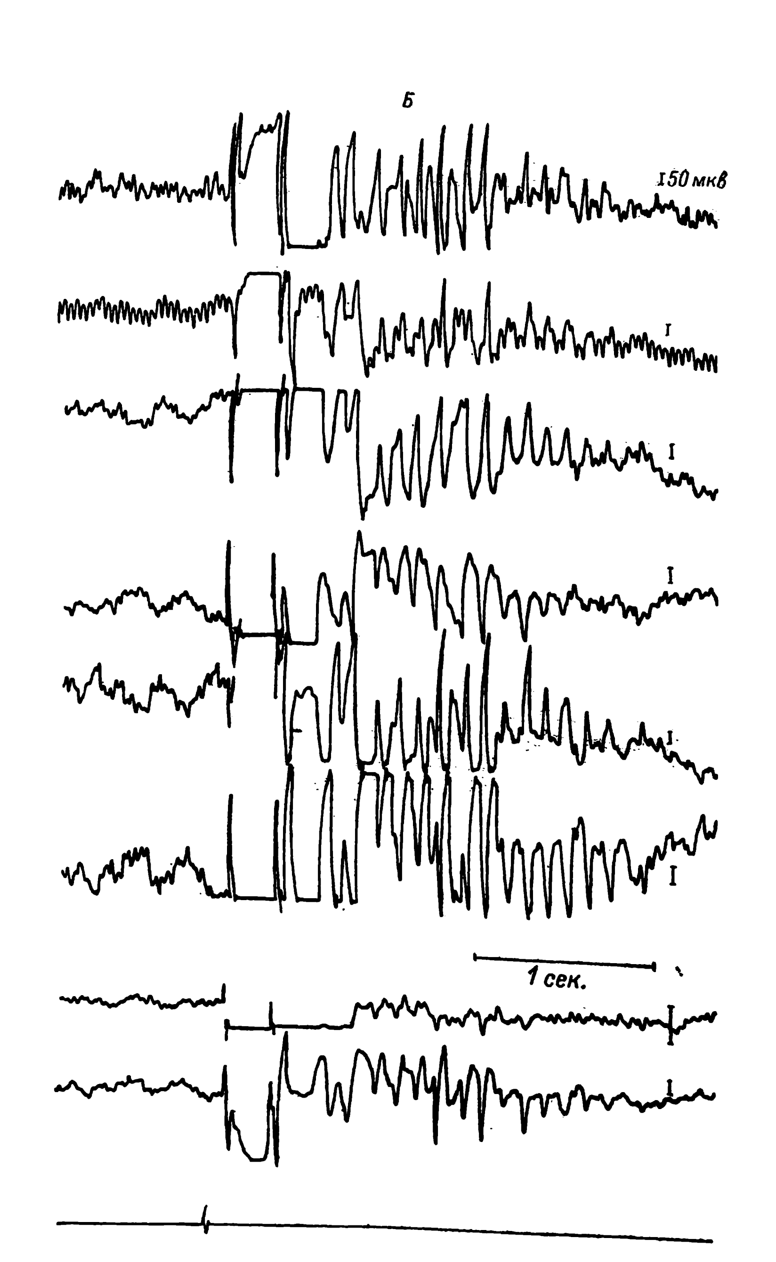


Рис. 37. Изменения реакций на прямую сти ских ядер таламуса у кролика в период

А — реакции на раздражение током 15 в, 0.5 мсек. до 0.5 мсек. после введения амитал-натрия. *Внизу* — от



мулляцию одиночным электрическим импульсом неспецифиче-
действия амитал-натрия (Соллертинская и др., 1967).

введения амитал-натрия; Б — реакция на раздражение током 7 в,
метка раздражителя. Остальные обозначения те же, что на рис. 35.

стимуляцию таламуса, хвостатого ядра, заднего и переднего гипоталамуса особенно резко были выражены в хвостатых ядрах, неспецифических ядрах таламуса и моторной коре. В затылочной коре, гиппокампе, пириформной коре, заднем и переднем гипоталамусе подобные разряды были значительно короче, меньше по амплитуде, а часто и вообще отсутствовали.

Реакции вовлечения при низкочастотном раздражении медиальных ядер таламуса и хвостатого ядра после введения амитал-натрия наблюдались значительно чаще. Сами реакции становились длительнее, амплитуда их увеличивалась и возникали они теперь в более широком диапазоне частот. После введения амитал-натрия учащалось и становилось более продолжительным также и корковое последействие на одиночные раздражения неспецифических ядер таламуса и хвостатого ядра (рис. 37, 38).

Таким образом, изучение влияния амитал-натрия в дозах, эквивалентных тем, которые используются для растормаживания, показало, что он неодинаково влияет на различные глубокие структуры и вызывает перераспределение их активности. Он неизменно подавляет активность заднего гипоталамуса и повышает возбудимость хвостатых ядер и неспецифических ядер таламуса, а иногда и переднего гипоталамуса. В связи с этим совершенно изменяется и характер восходящих генерализованных влияний. Исчезает генерализованная активация коры, связанная со стимуляцией заднего гипоталамуса и выражающаяся в десинхронизации и ритме напряжения. Начинают доминировать генерализованные реакции в виде вспышек веретен и высокоамплитудных колебаний в ритме 13—14 в 1 сек., имеющие своим источником повышение активности неспецифических ядер таламуса и хвостатых ядер. Реже преобладают генерализованные влияния в виде высокоамплитудных нерегулярных медленных волн, отражающие активность переднего гипоталамуса. Следовательно, под влиянием амитал-натрия основной источник генерализованных влияний на кору (задний гипоталамус и ретикулярная формация ствола) угнетается. В этих условиях источником восходящих влияний становятся неспецифические ядра таламуса и хвостатое ядро или реже структуры переднего гипоталамуса.

Каждая из выявленных в период действия амитал-натрия форм генерализованных влияний имеет свою зону распространения. Залпы веретен 13—14/сек. и высокоамплитудный ритм той же частоты охватывают главным образом моторную кору, хвостатые ядра и неспецифические ядра таламуса. Реже наблюдающиеся высокоамплитудные нерегулярные медленные колебания обычно более генерализованы и наиболее выражены в структурах гипоталамуса, пириформной коре и передних отделах полушарий. Активность гиппокампальной коры, тесно связанная с задним гипоталамусом, в период действия амитал-натрия резко

ослабевает. Иначе говоря, амитал-натрий не только изменяет и перераспределяет возбудимость структур, являющихся источником восходящих влияний на кору, но, по-видимому, меняет также и соотношение активности отдельных корковых полей. В период действия амитал-натрия основным приемником восходящих влияний становятся передние отделы коры.

Нами исследовалось также влияние амитал-натрия на электрическую активность головного мозга человека (Трауготт и др., 1965, 1966в). Эти исследования показали, что сразу же после окончания внутривенного вливания препарата возникают резкие изменения фоновой активности и реакций на афферентные стимулы.

Фоновая активность. Через 0.5—1 мин. после введения амитал-натрия резко изменялась частотная характеристика электроэнцефалограммы (рис. 44). Характер вызываемых амитал-натрием частотных сдвигов в известной мере зависел от особенностей электроэнцефалограммы, имевших место до введения препарата. Если преобладающей была альфа-активность, то амитал-натрий вызывал сдвиги в сторону более частых ритмов — начинали доминировать бета-ритмы, частота которых варьировала в довольно широких пределах (от 13—15 до 20—25 в 1 сек.) (рис. 39, *А* и рис. 40). Если же до введения амитал-натрия имел место десинхронизированный тип электроэнцефалограммы, амитал-натрий обрывал низкоамплитудную, асинхронную, высокочастотную активность и возникало либо доминирование высокоамплитудной альфа-активности, либо, как и в первом случае, преобладающим становился экзальтированный бета-ритм (рис. 39, *Б* и рис. 41). Иногда в передних отведениях наблюдался сдвиг в сторону бета-колебаний, а в задних возникал регулярный экзальтированный альфа-ритм.

Одновременно с частотными сдвигами фоновой активности после введения амитал-натрия возникала выраженная синхронизация колебаний по всем отведениям и отмечался резкий рост амплитуд доминирующих ритмов, особенно заметный в передних отведениях. Если после введения амитал-натрия доминировала альфа- или относительно медленная бета-активность, то, как правило, отмечалась периодическая смена постепенно нарастающих, а затем уменьшающихся по амплитуде колебаний, т. е. возникала веретенообразная пульсация амплитуд. Если же частота ритмов превышала 14—15 в 1 сек., правильные веретенообразные изменения амплитуд обычно отсутствовали и возникающая быстрая активность не отличалась регулярностью изменений амплитуд. Изменения фоновой активности могли длиться от 1 до 3 час. Раньше других, через 20—30 мин., обычно исчезали бета-колебания. Они либо сменялись фазой экзальтированного альфа-ритма, либо восстановление исходного фона электроэнцефалограммы происходило, минуя эту фазу. В некоторых опытах удавалось проследить динамику перехода от быстрых колебаний

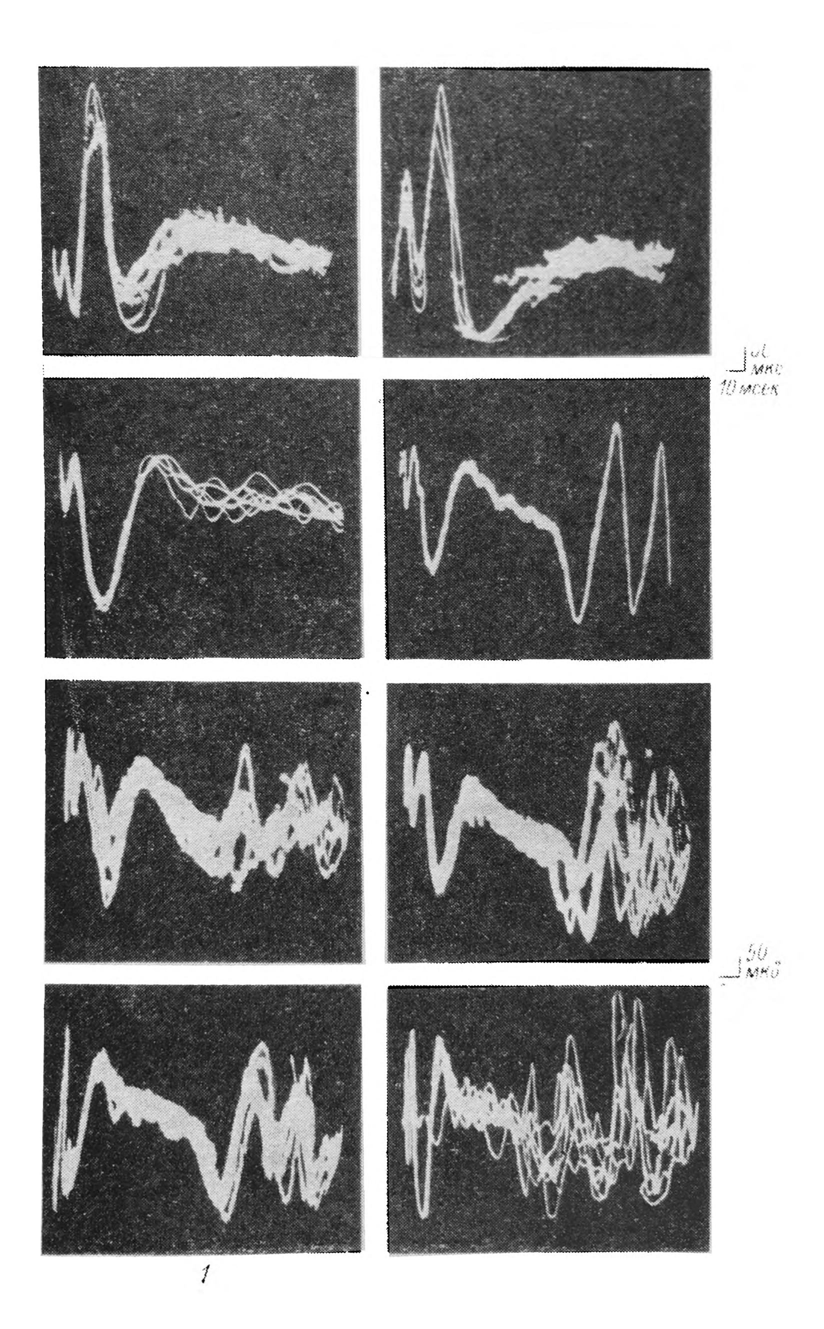


Рис. 38.



Рис. 38 *(продолжение)*. Изменения реакций на прямую стимуляцию неспецифических ядер таламуса и хвостатых ядер у кролика в период действия амитал-натрия (Соллертинская и др., 1967).

А — реакции на раздражение неспецифических ядер таламуса током 15 в, 0.5 мсек., *Б* — реакции на раздражение током 10 в, 0.5 мсек. хвостатого ядра. *1* — до и 2 — после введения амитал-натрия. *В* — реакция на раздражение хвостатого ядра током 10 в, 0.5 мсек. после разрушения неспецифических ядер таламуса.

к более медленной веретенообразной активности. В этих случаях среди быстрых ритмов появляются вначале одиночные, а затем групповые колебания в ритме веретен, и, наконец, веретено-

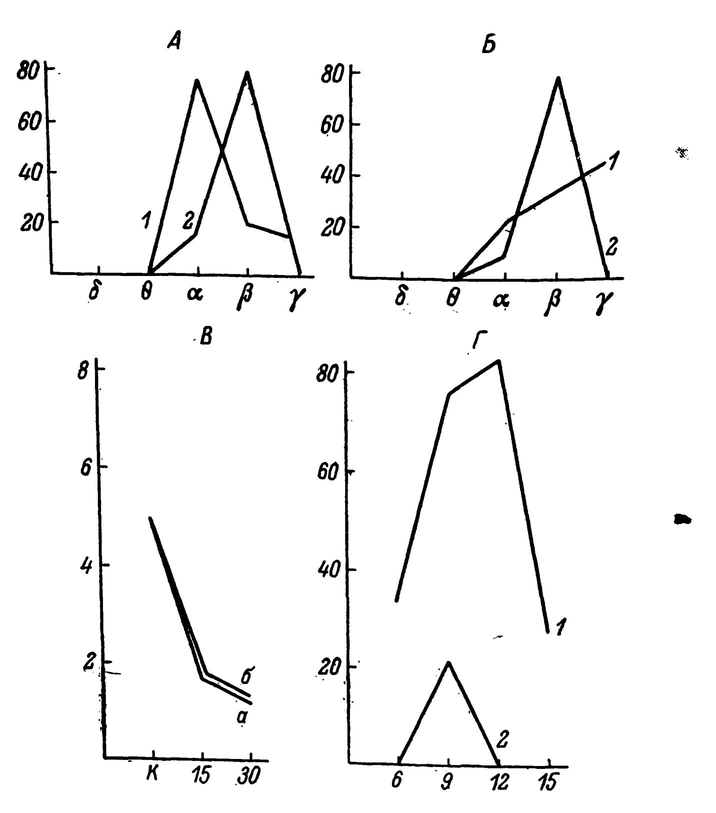


Рис. 39. Изменения электрической активности головного мозга человека в период действия амитал-натрия.

Фоновая активность у больных с преобладанием альфа-активности (*А*) и десинхронизированной активностью (*Б*) до (*1*) и после введения (*2*) амитал-натрия; *по вертикали* — время, которое занимает каждый ритм на ЭЭГ (в %); *по горизонтали* — ритмы ЭЭГ. *В* — длительность реакций десинхронизации на свет и звук (*а*), на запах нашатырного спирта и болевое раздражение (*б*); *по вертикали* — длительность реакций в сек.; *по горизонтали* — время после введения амитал-натрия в мин. *К* — контрольное определение. *Г* — реакция усвоения ритма световых мельканий до (*1*) и после (*2*) введения амитал-натрия; *по вертикали* — коэффициент усваиваемых частот (в %); *по горизонтали* — частота мельканий (в сек.).

образная активность становится доминирующей, полностью вытесняя свойственные начальным периодам действия амитал-натрия быстрые ритмы.

Как указывалось, появление веретен свидетельствует о возросшей активности неспецифических ядер таламуса и хвостатых ядер. Менее ясно происхождение высокоамплитудной быстрой активности. Некоторые исследователи считают появление этой

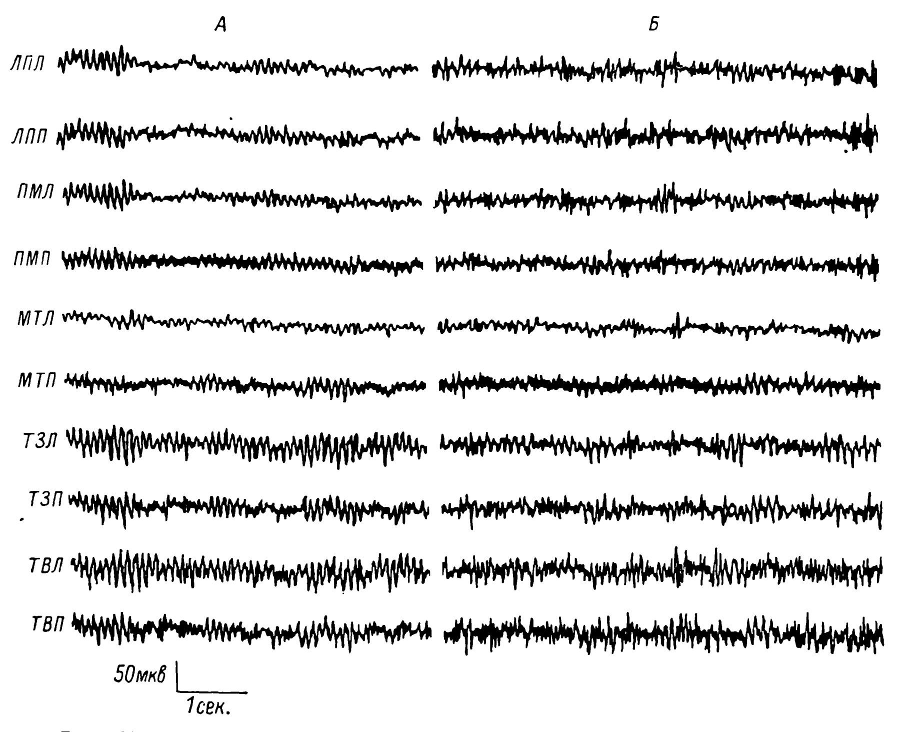


Рис. 40. Изменения электрической активности коры мозга человека в период действия амитал-натрия (при доминировании в исходной ЭЭГ альфа-ритма).

А — фоновая активность до введения амитал-натрия; *Б* — то же после введения. Отведения: *ЛПЛ* — лобно-премоторное левое; *ЛПП* — лобно-премоторное правое; *ПМЛ* — премоторно-моторное левое; *ПМП* — премоторно-моторное правое; *МТЛ* — моторно-теменное левое; *МТП* — моторно-теменное правое; *ТЗЛ* — теменно-затылочное левое; *ТЗП* — теменно-затылочное правое; *ТВЛ* — теменно-височное левое; *ТВП* — теменно-височное правое.

активности результатом прямого влияния барбитуратов на кортикальные нейроны. Однако тот факт, что возникающая быстрая активность имеет большой вольтаж и хорошо синхронизирована по всей коре, на наш взгляд, свидетельствует против такого утверждения. Скорее появление быстрых ритмов отражает повышение активности одного из подкорковых синхронизирующих

аппаратов, который в этих условиях определяет характер электрической активности коры.

Естественно возникает вопрос, связано ли появление быстрых ритмов с теми же подкорковыми структурами, которые генери-

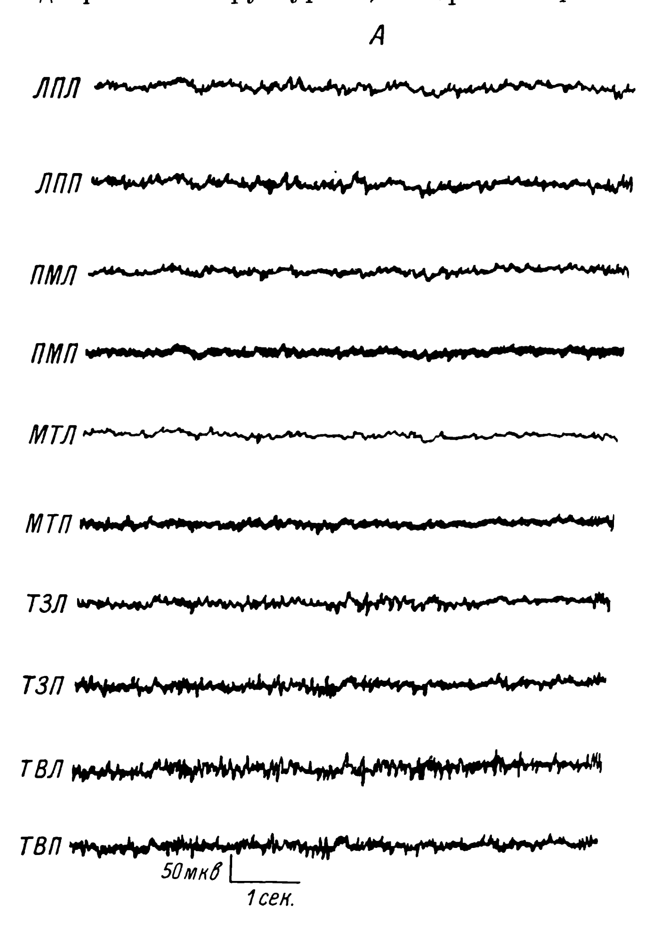


Рис. 41. Изменения электрической активности коры (при доминировании в исходной ЭЭГ

Обозначения те же.

руют веретенообразную активность. По-видимому, следует думать о двух раздельных, но родственных по физиологическим характеристикам источниках генерализованных влияний. Оба эти источника чрезвычайно чувствительны к барбитуратам и резко

активируются под их влиянием. Оба обладают широкими двусторонними связями со всеми зонами коры и особенно с передними ее отделами. Однако то обстоятельство, что переход от быстрой к более медленной веретенообразной активности совершается

Б

мозга человека в период действия амитал-натрия низкоамплитудных частных ритмах).
что на рис. 40.

не путем постепенного замедления колебаний, а путем срочного «включения» нового ритма, говорит о том, что речь идет о последовательной активации двух различных структур. Об этом же говорит и тот факт, что источник быстрой активности обладает,

по-видимому, большей чувствительностью к барбитуратам и активируется под их влиянием в первую очередь, вытесняя собой на первых этапах влияние источника более медленных веретенообразных колебаний. Однако активация его более краткосрочна, и он постепенно уступает поле влияния источнику веретенообразных колебаний.

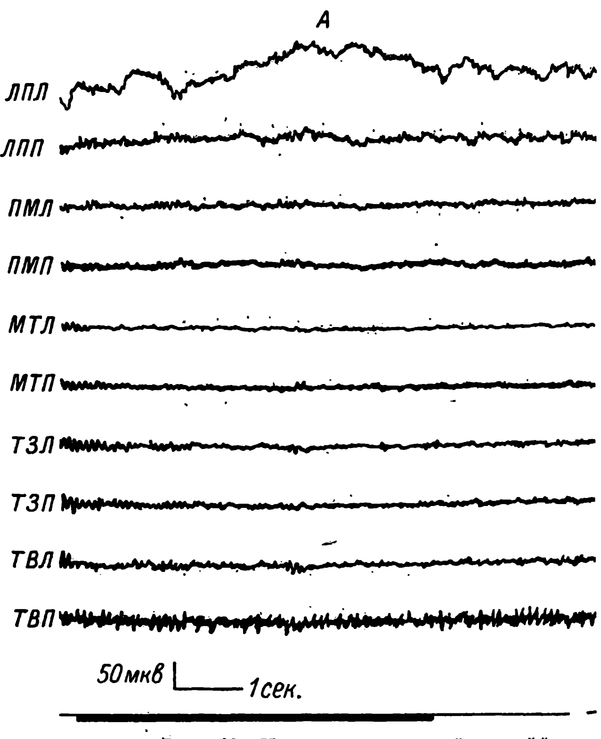
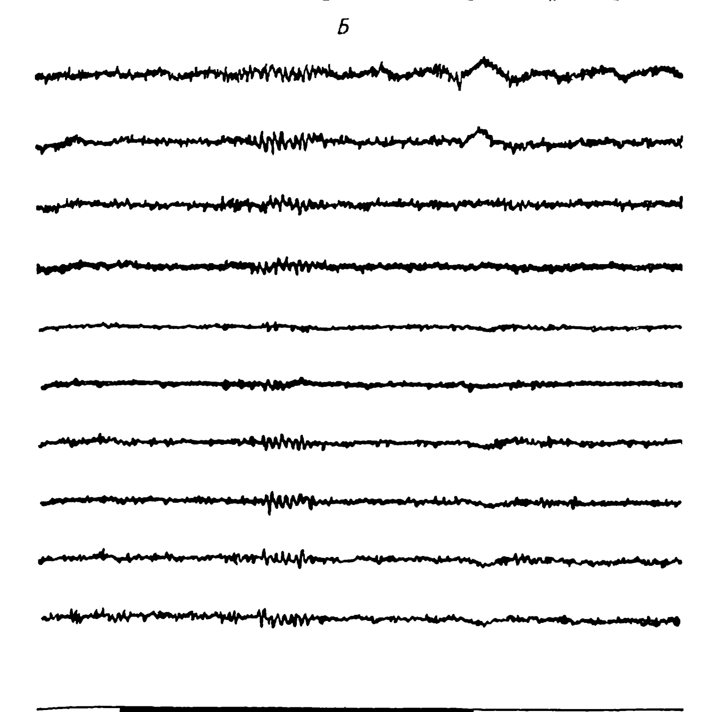


Рис. 42. Изменения реакций на афферент

А — реакция десинхронизации до введения препарата, *Б* — *Внизу* — отметка зву Остальные обозначения

Реакция десинхронизации на афферентные стимулы. При испытании афферентных раздражителей разных модальностей было установлено, что амитал-натрий в равной степени угнетает реакцию десинхронизации на свет, звук, запах нашатырного спирта и болевые раздражения. В подавляющем большинстве проб ни один из этих афферентных стимулов, прежде отчетливо подавляющих альфа-ритм, в период действия амитал-натрия не вызывал этой реакции (рис. 39, *В*). Если реакции десинхронизации все же появлялись, то они становились непродолжительными,

слабо выраженными, возникали после длительного латентного периода и требовали для своего возникновения большей интенсивности стимула. Подавление реакции сохранялось и тогда, когда изменения фоновой активности исчезали и восстанавливалась исходная картина электроэнцефалограммы. В некоторых



ные стимулы в период действия амитал-натрия.

реакция в виде вспышки альфа-волн после введения амитал-натрия.
кового раздражителя.
те же, что на рис. 40.

случаях в период действия амитал-натрия афферентные стимулы вместо реакции активации вызывали реакции в виде синхронизации. Эти реакции выражались в том, что в ответ на афферентный стимул возникало резкое увеличение амплитуд доминирующих в данный момент альфа- или бета-колебаний (рис. 42, 43). Как указывалось, у ряда больных до введения амитал-натрия наблюдался десинхронизированный тип электроэнцефалограммы. Естественно, что реакция на афферентные стимулы на этом фоне не выявлялась. В таких случаях сразу после введения амитал-натрия,

когда низковольтные высокочастотные колебания сменялись экзальтированным альфа- или бета-ритмом, удавалось проследить появление реакций активации на афферентные стимулы. Позднее,

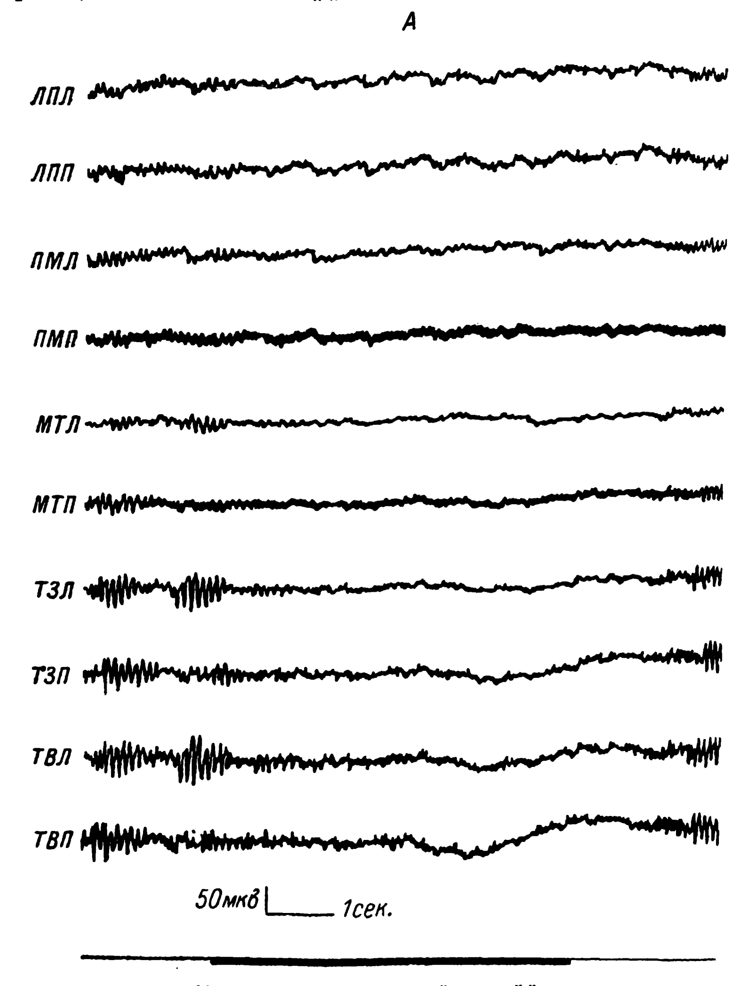


Рис. 43. Изменения реакций на афферентные стимулы
А — реакция десинхронизации на запах нашатырного спирта до введения ретен после введения амитал-натрия. *Вни*
Остальные обозначения тс

несмотря на то что характер фоновой активности оставался тем же, реакции активации неизменно подавлялись.

Известно, что нервные элементы ретикулярной формации, отвечающие на световые и звуковые раздражения, расположены

главным образом в области среднего мозга, а нейроны, отвечающие на тригеминальную стимуляцию, сконцентрированы преимущественно в структурах продолговатого мозга и моста. По-

Б

в период действия амитал-натрия.

амитал-натрия, *Б* — реакция в виде вспышки ве-
зу — отметка раздражителя.
же, что на рис. 40.

скольку амитал-натрий равномерно блокирует реакцию пробуждения на все испытанные раздражители, надо думать, что он подавляет активность как ростральных, так и каудальных отделов ретикулярной формации в одинаковой степени. Это со-

гласуется с данными, полученными М. И. Тищенко и А. И. Шаповаловым (1961), которые установили, что под влиянием барбитуратов происходит равномерное угнетение спонтанной импульсации нейронов как ростральных, так и каудальных отделов ретикулярной формации ствола.

Вызванные потенциалы. Вызванные ответы лобной коры на вспышку света, имеющие вид высокоамплитудной длительной пологой волны, до введения препарата в наших исследованиях регистрировались в 90% опытов. Амитал-натрий

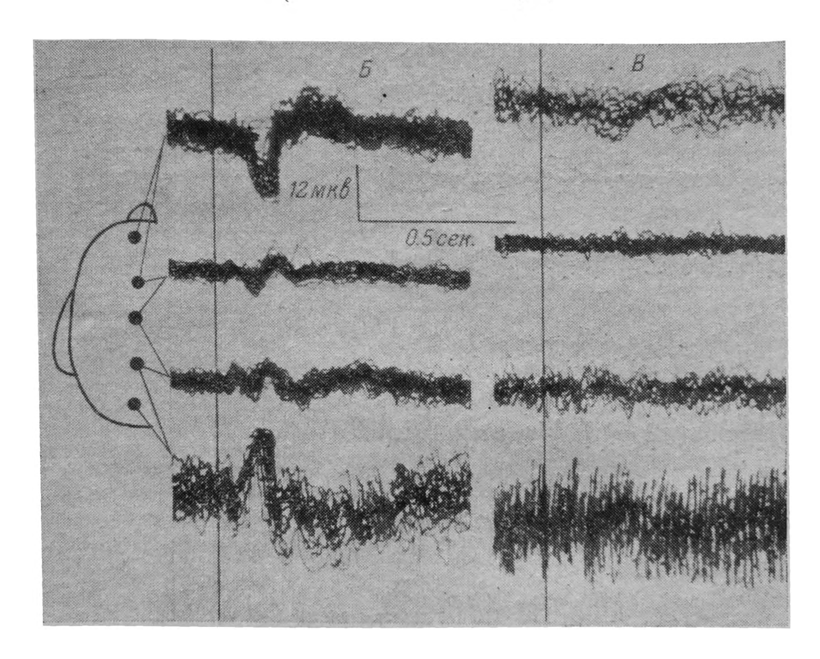


Рис. 44. Изменения вызванных потенциалов коры мозга в период действия амитал-натрия.

А — амплитуда вызванных ответов на вспышку света лобной (*1*) и затылочной (*2*) коры; *по вертикали* — амплитуда ответа в мкв; *по горизонтали* — время (в мин.) после введения амитал-натрия. *К* — контрольное определение. *Б* — вызванные потенциалы до введения амитал-натрия; *В* — то же после введения. *Слева* — схема расположения электродов. *Вертикальная линия* — отметка раздражителя.

резко и надолго подавлял эти вторичные потенциалы (рис. 44, *А*, *В*). Известно, что появление вызванных ответов лобной коры связано с полисинаптическими структурами ретикулярной фор-

мации (Кулланда, 1964). Угнетение вторичных ответов лобной коры, так же как и угнетение реакции десинхронизации, указывает на то, что амитал-натрий угнетает активность этой структуры. Это еще раз подтверждает, что резкое угнетение ретикулярной формации является непременным звеном в механизме действия амитал-натрия.

Первичные потенциалы зрительной зоны в наших опытах до введения амитал-натрия удалось зарегистрировать в 30% исследований. Эти ответы характеризовались коротким латентным периодом (20—40 мсек.) и прослеживались только в проекционной зоне. Вторичные потенциалы затылочной коры с латентным периодом 50—150 мсек. были хорошо выражены почти у всех больных (86%). Они были более широко генерализованы, прослеживаясь в теменной области, а иногда и в моторных зонах. Амитал-натрий во всех случаях резко подавлял как первичные, так и вторичные потенциалы затылочной коры. Латентный период их удлинялся, а число колебаний и амплитуда уменьшались. Часто можно было наблюдать полное исчезновение вызванных потенциалов (рис. 44, *В*). Угнетение ответов обычно было наиболее резко выражено в первые 15—30 мин. после введения препарата, а затем они постепенно возрастали, но в некоторых случаях угнетение вызванных потенциалов коры сохранилось дольше и прослеживалось на фоне полного восстановления обычной для данного испытуемого фоновой ритмики.

Как указывалось, большинство исследователей наблюдало в период действия барбитуратов сохранение или даже увеличение вызванных потенциалов проекционных зон коры. Как могут быть объяснены расхождения наших данных с данными этих авторов? Говоря о возрастании первичных ответов, все эти исследователи имеют в виду состояния глубокого наркоза, когда угнетение фоновой активности облегчает регистрацию ответов на одиночные афферентные стимулы. В первый период барбитуратового наркоза, который можно сопоставить с состояниями, наблюдавшимися нами при введении растормаживающих доз амитал-натрия, они также отмечали исчезновение ответов, но объясняли этот факт не подлинным угнетением потенциалов, а трудностью их регистрации на фоне резкой активации быстрых высокоамплитудных колебаний. Так как длительность первичного ответа обычно была 150—200 мсек., а длительность быстрых ритмов колебалась в пределах 35—70 мсек., можно представить, что при репозиции наслоения из быстрых колебаний, не совпадающих по фазе и постоянно смещающихся во времени, могут затушевать форму и величину первичного ответа и замаскировать его присутствие. Однако, как нам кажется, возражением против такого объяснения могут служить следующие факты: 1) вызванные потенциалы могут восстанавливаться в период, когда еще сохраняются выраженные изменения фоновой активности и, наоборот, угнетение

вызванных потенциалов может продолжаться после полного восстановления исходной фоновой активности; 2) если ответы не исчезают, а лишь ослабевают, то отчетливо регистрируются уменьшения их вольтажа, длительности и удлинение латентного периода, что говорит об истинном угнетении потенциала. Поэтому мы все же остановились на утверждении, что в период действия растормаживающих доз амитал-натрия первичные ответы зрительной коры не маскируются, а претерпевают действительные изменения в сторону угнетения, что свидетельствует об ухудшении проведения по специфическим афферентным путям.

Само по себе утверждение об угнетении проведения возбуждения по специфическим афферентным путям при полной ясности сознания у испытуемого и при отсутствии изменений порогов отчета об афферентных стимулах не должно вызывать большего удивления, чем уже привычные обратные факты резкого увеличения вызванных потенциалов при полной утрате сознания в состоянии глубокого наркоза. Это свидетельствует лишь о том, что механизмы, обеспечивающие точность восприятия и отчета о внешних раздражителях, не связаны прямой зависимостью с механизмами возникновения вызванных потенциалов. Подавление вторичных потенциалов затылочной коры, связанных с ассоциативными ядрами таламуса, указывает на то, что амитал-натрий угнетает активность этих таламических структур.

Реакция усвоения ритма световых мельканий. После введения амитал-натрия эта реакция резко подавлялась. Если в контрольных исследованиях она выявлялась в 70.5% случаев, то после введения препарата ее удавалось наблюдать лишь в 18%. Уменьшался и диапазон усваиваемых частот. До введения препарата нередко могли усваиваться все частоты в пределах от 3 до 20 в 1 сек. Теперь же усвоение возникало в зоне 9 в 1 сек. (рис. 39, *Г*). Оно было менее полным, начиналось после большого латентного периода и прерывалось участками других ритмов. Относительно чаще, чем прежде, наблюдалось усвоение в передних отведениях. У 30% испытуемых после введения амитал-натрия при ритмической стимуляции любой частоты возникали реакции в виде экзальтации и синхронизации доминирующих альфа- или бета-колебаний. Эти реакции прослеживались преимущественно в передних отведениях.

В заключение следует указать, что нам не удалось установить никаких корреляций между характером клинического эффекта и изменениями электрической активности, возникающими под влиянием амитал-натрия. И при эйфоризирующем, и при снотворном эффектах, и в тех случаях, когда видимых изменений при введении амитал-натрия не возникало, могли наблюдаться все характерные для амитал-натрия изменения фоновой активности, а также выраженное подавление реакции десинхронизации на афферентные стимулы, угнетение первичных и вторич-

ных вызванных потенциалов и подавление реакции усвоения ритма.

В своей совокупности электрофизиологические исследования, проведенные и на людях, и на животных, показали, что при внутривенном введении амитал-натрия в дозах, вызывающих растормаживающий и эйфоризирующий эффект, резко возрастает активность неспецифических ядер таламуса и хвостатых ядер. Снижаются пороги реакций на прямые ритмические и высокочастотные их раздражения. Реакции вовлечения, вызываемые ритмическим раздражением этих ядер, значительно усиливаются, становятся более выраженными также реакции в виде вспышки веретен, которые возникают при высокочастотном раздражении неспецифических структур таламуса и базальных ядер.

Активность неспецифических ядер таламуса и хвостатых ядер не только усиливается, но и приобретает при этом доминантный характер. На это указывают следующие данные.

1. В период действия амитал-натрия утрачивается специфика реакций на прямое раздражение ряда глубоких структур. Раздражение заднего гипоталамуса, так же как и раздражение переднего гипоталамуса, начинает вызывать вспышки веретен, т. е. реакции, которые обычно имеют место только при раздражении медиальных ядер таламуса и хвостатых ядер.

2. В фоновой активности начинает доминировать веретенообразный синхронизированный ритм, а реакции в виде вспышки веретен могут возникать в ответ на самые разнообразные афферентные стимулы.

3. На доминантный характер активности неспецифических ядер таламуса и хвостатых ядер указывает также ряд фактов, свидетельствующих о том, что в период действия амитал-натрия невозможно выявление других источников генерализованных влияний. Так, А. Е. Личко и В. Л. Деглин (1967) показали, что амитал-натрий резко обрывает дельта-синусоидальную активность, обычно появляющуюся в период инсулиновой гипогликемии, и неизменно приводит к появлению веретенообразной или быстрой активности. Введение амитал-натрия препятствует появлению судорожной пароксизмальной активности и ведет к значительному повышению порогов стимула, необходимого для возникновения электросудорожного припадка (Деглин и Личко, 1964).

Как уже отмечалось, для амитал-натрия характерно также появление быстрых ритмов, не имеющих веретенообразного характера, что, по нашим предположениям, указывает на активацию иного источника генерализованных влияний. Активность этого гипотетического источника под влиянием амитал-натрия также приобретает доминантный характер. На это указывает то обстоятельство, что оба последние признака доминантности — появление реакций на афферентные стимулы в виде экзальтации

быстрых ритмов и невозможность выявления в это время иных источников генерализованных влияний — в полной мере относятся и к случаям преобладания быстрой активности.

Активность заднего гипоталамуса и ретикулярной формации в период действия амитал-натрия глубоко подавляется. Значительно повышаются пороги реакций на прямое раздражение этих структур, блокируются реакции десинхронизации и реакции в виде ритма напряжения, характерные для этих структур, угнетаются вторичные потенциалы лобной коры. Структуры переднего гипоталамуса подавляются амитал-натрием в меньшей степени. Пороги реакций на прямое раздражение этих структур изменяются мало. Характерные для стимуляции переднего гипоталамуса реакции типа высокоамплитудных нерегулярных медленных волн после введения амитал-натрия возникают, хотя и значительно реже, чем в контрольных опытах, но все же достаточно регулярно. В фоновой активности эти ритмы занимают преимущественное место в коротких интервалах между веретенообразной активностью. В случае глубокого сна (у кроликов) эти ритмы могут доминировать.

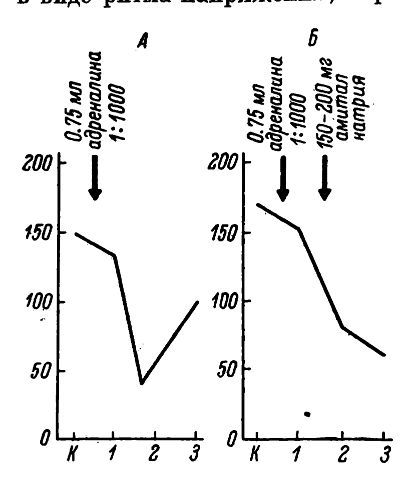


Рис. 45. Влияние амитал-натрия на адреналиногенную эозинопению.

А — до, *Б* — после введения препарата. *По вертикали* — количество эозинофилов в 1 мм^3 крови; *по горизонтали* — время в часах. *К* — контрольное определение препаратов. *Стрелки* — введение препаратов.

В период действия амитал-натрия распределение степени активности между структурами переднего гипоталамуса и структурами ретикулярной формации и заднего гипоталамуса, казалось бы, совершенно аналогично соотношениям этих структур, складывающимся под влиянием аминазина. Возможно, что этим объясняется частичное сходство в действии обоих препаратов на эмоциональное состояние. Оба они устраняют аффекты страха, тревоги, напряжения и приносят успокоение, т. е. купируют эмоциональные компоненты реакции стресса. Однако механизмы седативного действия этих препаратов неодинаковы. Об этом свидетельствуют результаты изучения влияния амитал-натрия на адреналиногенную эозинопению. Эти исследования проводились по той же методике, что и при изучении аминазина. Амитал-натрий вводился в обычной дозе (5.0 мл 5%-го раствора) через 30—40 мин. после инъекции адреналина на высоте вызванного им клинического эффекта. Как показали эти исследования, амитал-

натрий в отличие от аминазина не купирует адреналиногенную эозинопению. После его введения падение количества эозинофилов в периферической крови, вызванное введением адреналина, не прекращается (рис. 45). В то же время амитал-натрий, так же как аминазин, полностью устраняет эмоциональные компоненты адреналинового эффекта. Тревога, беспокойство, напряжение, вызываемые обычно инъекцией адреналина, исчезают мгновенно после введения амитал-натрия. Исчезают также тремор, озноб и мидриаз. Амитал-натрий как бы расслаивает нервные и гуморальные механизмы реакции стресса. Первые он затормаживает, вторые в его присутствии действуют беспрепятственно. Можно предположить поэтому, что отсутствие гуморального компонента, обычно обеспечивающего длительность эффекта, объясняет краткосрочность действия амитал-натрия и то, что его эффект при повторении инъекций не суммируется.

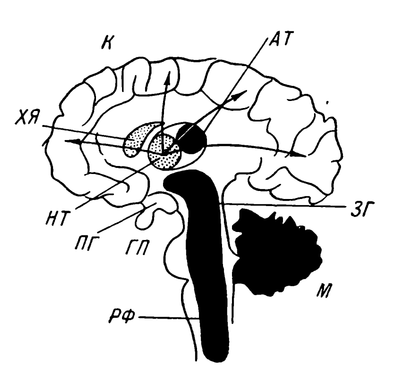


Рис. 46. Схема изменения активности глубоких структур мозга в период действия амитал-натрия.

К — кора больших полушарий; *ХЯ* — хвостатые ядра; *НТ* — неспецифические ядра таламуса; *АТ* — ассоциативные ядра таламуса; *ПГ* — передний гипоталамус; *ЗГ* — задний гипоталамус; *РФ* — ретикулярная формация; *ГП* — гипофиз; *М* — мозжечок. *Черным* обозначены структуры, активность которых подавлена; *точками* — структуры, активность которых усилена.

Как показали проведенные нами исследования, в период действия амитал-натрия складываются своеобразные соотношения активности глубоких структур, являющихся источником генерализованных восходящих влияний на кору. Активность неспецифических ядер таламуса и хвостатых ядер под влиянием амитал-натрия резко усиливается. В это же время подавляется активность ассоциативных ядер таламуса, ретикулярной формации ствола и заднего гипоталамуса. Структуры переднего гипоталамуса амитал-натрием не угнетаются (рис. 46).

Такое перераспределение активности среди глубоких структур влечет за собой и перестройку восходящих активирующих влияний, что в свою очередь обусловливает своеобразие изменений кортикальной деятельности. Во время действия амитал-натрия сохранность старых условных связей, как элементарных, так и относительно сложных, не страдает, возможно также быстрое замыкание и упрочение новых условных рефлексов. Условные реакции становятся чрезмерно обобщенными, широко генерализованными, а все виды внутреннего торможения резко нарушаются.

Происходит также своеобразная диссоциация способности к запечатлению следов условных связей. На протяжении короткого времени сохранность условных рефлексов, выработанных во время действия амитал-натрия, даже улучшается, однако после окончания действия препарата эти условные рефлексы частично или полностью амнезируются.

Своеобразно изменяется под влиянием амитал-натрия и деятельность анализаторов: хотя абсолютная чувствительность слуха не обостряется, но выделение тональных и речевых сигналов из шума происходит гораздо легче, чем обычно.

Таким образом, усиление активности неспецифических ядер таламуса при угнетении ретикулярной формации ствола и заднего гипоталамуса приводит к тому, что сигналы, несущие информацию, легче выделяются из фона, на них быстро замыкаются условные связи, но они крайне широко обобщены, неточны, неспециализированы и сохраняются лишь на короткое время. Совокупность этих изменений кортикальной деятельности обеспечивает возможность быстрого, но несовершенного приспособления к ситуации.

На основании исследований Шарплесса и Джаспера (Sharpless, Jasper, 1956) и работ Мэгуна (1965) известно, что в восходящей активирующей системе можно выделить 2 компонента: каудальный — тонический и ростральный — физический. Каудальный отдел, включающий в себя ретикулярную формацию ствола и задний гипоталамус, приспособлен к поддержанию длительного бодрствования и длительному повышению тонуса коры. Ростральный отдел, состоящий из неспецифических ядер таламуса, обеспечивает возможность быстрых и краткосрочных изменений реактивности при появлении нового раздражителя или при изменении его качества. Изложенные факты показывают, что в период действия амитал-натрия доминирующей становится вторая система неспецифической активации и в силу этого перестраивается общее направление кортикальной деятельности в том отношении, что наряду с некоторым снижением уровня бодрствования облегчается приспособление к текущим изменениям ситуации.

Наши исследования показали также, что амитал-натрий изменяет функцию структур, участвующих в регуляции двигательных реакций. Он усиливает активность специфических и неспецифических ядер стриопаллидарной системы и резко угнетает функцию новых и старых отделов мозжечка, тесно связанных с ретикулярной формацией ствола, обусловливая тем самым изменения восходящих и нисходящих от этих структур активирующих влияний. В связи с изменениями восходящих к премоторно-лобной коре влияний от базальных ядер и мозжечка двигательные реакции, замыкающиеся в коре, становятся менее специализированными, но более интенсивными. Они возникают теперь на случайные раздражители, возрастаст их амплитуда и уменьшается латентный период, реакции становятся диффузными, широко иррадииро-

ванными в эффекторном звене, устойчивыми к тормозным влияниям. В результате обнаруживаются обычно сдерживаемые высказывания и поступки. Двигательные акты и речевые реакции возникают теперь с большой легкостью, сопровождаясь множеством сопутствующих и выразительных движений. Нисходящие облегчающие влияния, зависящие от мозжечка и облегчающей зоны ретикулярной формации ствола, в это время угнетаются. В результате падает величина и длительность моносинаптических рефлексов, уменьшается их тонический компонент.

При патологических процессах, локализующихся преимущественно в системах базальных ядер или на уровне стволовых двигательных и неспецифических структур, это своеобразное избирательное действие амитал-натрия на моторные центры приводит к нормализации мышечного тонуса и выявлению заторможенных прежде движений и речи.

Особенности изменения моторики в целом свидетельствует о том, что влияние амитал-натрия на двигательные структуры, так же как и его влияние на глубокие структуры, несущие восходящие активирующие влияния, способствует кратковременным и срочным, хотя и несовершенным, изменениям реактивности, которые необходимы для приспособления к внезапным изменениям ситуации.

Перераспределение активности глубоких структур, вызываемое амитал-натрием, приводит также и к значительным изменениям аффективного фона поведения. Угнетение структур заднего гипоталамуса и ретикулярной формации ствола способствует устранению или ослаблению эмоциональных компонентов стресса. Значительно смягчаются активнооборонительные тенденции в виде аффектов гнева, злобы, ярости, а пассивнооборонительные эмоциональные состояния — чувство страха, тревоги, беспокойства, напряженности — совершенно исчезают. Влияние амитал-натрия на аффект не ограничивается только успокаивающим действием, а вызывает заметный подъем положительных эмоций — настроение окрашивается благодушием, беззаботностью, чувством симпатии и расположения ко всем окружающим с оттенком некоторого самодовольства и самоуверенности. Можно думать, что появление этих эмоциональных оттенков зависит в большой мере от того, что угнетение структур заднего гипоталамуса сопровождается активацией неспецифических ядер таламуса. Отсутствие угнетения структур переднего гипоталамуса обеспечивает к тому же хороший аппетит, чувство физического благополучия и некоторую игривость в манерах, свидетельствующие об отсутствии угнетения влечений. Совокупность вызываемых амитал-натрием изменений нервной деятельности — исчезновение отрицательно окрашенных аффектов, преобладание положительных эмоций, устранение внутренних тормозных ограничений, облегчение двигательных и речевых реакций — все это создает субъективно приятные ощущения и обеспечивает благоприятное отношение больного к процедуре введения амитал-натрия.

По-видимому, то обстоятельство, что перестройка нервной деятельности под влиянием амитал-натрия происходит без участия гуморальных механизмов, обеспечивающих кумуляцию и длительность эффекта, не дает возможности использовать его в качестве средства, рассчитанного на длительный и стойкий терапевтический эффект. Поэтому сфера его применения ограничена случаями, где необходимо хотя бы временное, но быстрое и действенное вмешательство с целью экстренного устранения тягостных двигательных и аффективных растройств.

Литература

Анохина И. П. 1961. В кн.: Вопросы клиники, патофизиологии и иммунологии шизофрении. М., стр. 71.

Анохина И. П. 1962. Роль стволовой ретикулярной формации в возникновении двигательной заторможенности при некоторых психических заболеваниях и у экспериментальных животных. Дисс. Рязань.

Баркан Д. В. 1961. В кн.: Вопросы психиатрии и невропатологии, вып. 6, Л., стр. 271.

Брейзье М. 1955. Электрическая активность нервной системы. М.

Вальдман А. В. 1963. В кн.: Актуальные проблемы фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи, Л., стр. 9.

Вейн М. К. 1962. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 62, стр. 801.

Галенко В. Е. 1939. В кн.: Тр. Центр. психоневрологического инст., т. 2, Харьков, стр. 354.

Галенко В. Е. 1940. В кн.: Лечение душевнобольных. М., стр. 21.

Гиляровский В. А. 1939. В кн.: Новое о препаратах, № 2, стр. 18.

Гинецинский А. Г. и А. В. Лебединский. 1947. Основы физиологии человека и животных. Л.

Деглин В. Л. и А. Е. Личко. 1964. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 64, стр. 1838.

Зыкова З. И. 1940. В кн.: Тр. 1-й Моск. психиатр. больницы, вып. 3, М., стр. 148.

Каминский С. Д., С. М. Павленко, В. Н. Савчук. 1955. Бюлл. экспер. биол. и мед., т. 32, № 2, стр. 15.

Кандель Э. И. 1965. Паркинсонизм и его хирургическое лечение. М.

Кауфман Д. А. 1963. Журн. высш. нервн. деят., т. 13, стр. 49.

Кауфман Д. А. 1965. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 65, стр. 1847.

Коновалов Н. В. 1939. Патология и патофизиология мозжечка. М.—Л.

Кулланда К. М. 1964. В кн.: Современные проблемы электрофизиологических исследований нервной системы. М., стр. 220.

Лебедев В. П. 1958. В кн.: Новые данные по физиологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., стр. 87.

Лебедев В. П. 1961. В кн.: Исследования по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., стр. 223.

Личко А. Е. и В. Л. Деглин. 1967. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 67, стр. 118.

Лурия А. Р. 1962. Высшие корковые функции человека. М.

Малкин П. Ф. 1956. Клиника и терапия психических заболеваний с затяжным течением. Свердловск.

Морозов Г. В. 1961. В кн.: Вопросы клиники, патофизиологии и иммунологии шизофрении. М., стр. 59.

Мякина Е. Б. 1957. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 57, Прилож., стр. 22.

Мякина Е. Б. и Г. И. Алферова. 1946. В кн.: Пробл. судебн. психиатрии, № 6, стр. 44.

Мэгун Г. 1965. Бодрствующий мозг. М.
Нахашидзе Е. Е., А. В. Саванели, Ф. М. Контридзе. 1950. В кн.: Тр. Грузинского инст. психиатрии, т. 3, стр. 273.
Орбели Л. А. 1938. Лекции по физиологии первной системы. М.—Л.
Пастушенко Л. А. 1947. В кн.: Пробл. судебн. психиатрии, № 6, стр. 71.
Пенфилд У. и Г. Джаспер. 1958. Эпилепсия и функциональная анатомия головного мозга, М.
Перли П. Д. 1956. Паркинсонизм. Рига.
Робинер И. С. 1961. Электроэнцефалография как метод изучения наркоза. М.
Росси Дж. Ф. и А. Цанкетти. 1960. Ретикулярная формация ствола мозга. М.
Русских В. Н. 1962. В кн.: Шизофрения (вопросы нозологии, патогенеза, клиники и анатомии). М., стр. 290.
Русских В. В. и В. Н. Русских. 1962. В кн.: Шизофрения (вопросы нозологии, патогенеза, клиники и анатомии). М., стр. 265.
Серейский М. Я. 1956. Методическое письмо по вопросам инсулиновой терапии психических заболеваний. М.
Соллертинская Т. Н., Я. Ю. Багров, Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1966. В кн.: 2-я Всесоюзная конф. по вопр. физиол. вегетат. нервн. сист. Ереван, стр. 141.
Соллертинская Т. Н., Я. Ю. Багров, Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1967. В кн.: Современные психофармакологические средства, вып. 2. М., стр. 167.
Сыроватко Ф. А. 1945. В кн.: Тр. Сталинградского мед. инст., т. 4, стр. 57.
Тищенко М. И. и А. И. Шаповалов. 1961. В кн.: Исслед. по фармакологии ретикулярной формации и синаптической передачи. Л., стр. 100.
Трауготт Н. Н., Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1961а. Activitas nervosa superior, tt. 3—4, стр. 381.
Трауготт Н. Н., Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1961б. журн. невропатол. и психиатрии, т. 12, стр. 1847.
Трауготт Н. Н., Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1962. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 62, стр. 746.
Трауготт Н. Н., Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1964. В кн.: Эволюция функций. М.—Л., стр. 185.
Трауготт Н. Н., Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1965. Журн. высш. нервн. деят., т. 15, стр. 42.
Трауготт Н. Н., Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1966а. В кн.: 21-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл. М.—Л., стр. 296.
Трауготт Н. Н., Д. А. Кауфман, Л. Я. Балонов. 1966б. В кн.: 18-й Международный психол. конгр. 8-й симп. М., стр. 106.
Трауготт Н. Н., Я. Ю. Багров, Л. Я. Балонов, В. Л. Деглин, Д. А. Кауфман, А. Е. Личко. 1966в. В кн.: Глубокие структуры головного мозга человека в норме и патологии. М.—Л., стр. 154.
Хвиливицкий Т. Я. 1954. В кн.: Вопросы психоневрологии. Л., стр. 197.
Яблонская В. В. 1947. В кн.: Проблемы патофизиологии и терапии, т. 20, вып. 2, стр. 127.
Ягодка П. Н. 1939. В кн.: Тр. Центр. психоневрологического инст., т. 2, Харьков, стр. 375.

Arduini A., M. Arduini. 1954. J. Pharm. Exp. Ther., v. 110, p. 74.
Berrington W. 1939. J. Ment. Science, v. 85, p. 405.
Brazier M. 1948. J. Neurol. a. Psych., II, p. 118.

Brazier M. 1954. In: Brain mechanisms and consciousness. Oxford, p. 163.
Brazier M., E. Finesinger. 1945. Arch. Neurol. a. Psych., v. 53, p. 51.
Bremer F. 1936. Compt. rend. Soc. biol., v. 121, p. 861.
Broder S. 1937. Amer. J. Psychiat., v. 93, p. 967.
Clark S., G. Ward. 1945. J. Neurophysiol., v. 8, p. 99.
Combs C. 1954. J. Neurophysiol., v. 17, p. 612.
Delgado J., H. Hamlin, W. Chapman. 1952. Confin. Neurol., v. 12, p. 315.
Dempsey E., R. Morison. 1942. Amer. J. Physiol., v. 132, p. 301.
Derbyshire A., B. Rempel, A. Forbes, E. Lambert. 1936. Amer. J. Physiology, v. 116, p. 577.
Domino W. 1955. J. Pharm. Exp. Ther., v. 115, p. 448.
Drohozki Z., J. Drohozki. 1939. Arch. int. Pharmacodyn. et de Therap., v. 62, p. 265.
English D., R. Leiser. 1953. Amer. J. Psychiat., v. 110, p. 307.
Forbes A., R. Morison. 1939. J. Neurophysiol., v. 2, p. 112.
French J., M. Verzeano, H. Magoun. 1953. Arch. Neurol. Psychiatry, v. 69, p. 519.
Gangloff H., M. Monnier. 1957. Arch. exp. Path. Pharm., v. 231, p. 211.
Gellhorn E. 1958. EEG Clin. Neurophysiol., v. 10, p. 693.
Gottschick J. 1955. Die Leistungen des Nervesystems. Jena.
Green J., F. Morin. 1953. Amer. J. Physiol., v. 172, p. 175.
Hayne R., L. Belinson, F. Gibbs. 1949. EEG Clin. Neurophysiol., v. I, p. 437.
Hart W., F. Ebaugh, D. Morgan. 1945. Amer. J. Ment Sci., v. 210, p. 215.
Hess R., W. Koella, K. Aker. 1953. EEG Clin. Neurophysiol., v. 5, p. 75.
Huston P., M. Singer. 1945. Arch. Neurol. Psych., v. 53, p. 365.
Kennard M., L. Nims. 1942. J. Neurophysiol., v. 5, p. 335.
Killam E., K. Killam. 1957. In: Brain mechanisms and drug action. Symposium. Detroit, p. 70.
King E. 1956. J. Pharm. Exp. Ther., v. 116, p. 404.
King E., K. Killam. 1957. In: Brain mechanisms and drug action. Symposium. Detroit, p. 92.
King E., R. Naquet, H. Magoun. 1955. J. Pharm. Exp. Ther., v. 113, p. 31.
Knott J., R. Hayne, H. Meyers. 1950. Arch. Neurol. a. Psychiat., v. 63, p. 526.
Laymann J. 1940. J. Gen. physiol., v. 22, p. 67.
Lennox M. 1946. Amer. J. Psychiat., v. 102, p. 798.
Lennox M., J. Coolidge. 1949. EEG Clin. Neurophysiol., v. 1, p. 246.
Masserman J. 1938. Arch. Neurol. a. Psychiat., v. 39, p. 1250.
Marshall W. 1938. Amer. J. Physiol., v. 123, p. 140.
Marshall W. 1941. J. Neurophysiol., v. 4, p. 25.
Monroe R., R. Heath, W. Nickle, W. Miller. 1955. Ann. N. Y., Acad. Sci., v. 61, p. 1.
Morison R., D. Dasset. 1945. J. Neurophysiol., v. 8, p. 309.
Morison R., E. Dempsey. 1942. Amer. J. Physiol., v. 138, p. 297.
Morison R., K. Finley, G. Lothrop. 1943. J. Neurophysiol., v. 6, p. 243.
Morrow J. 1936. Delaware State M. J., v. 8, p. 110.
Paul-David J., J. Riehl, K. Unna. 1960. J. Pharm. Exp. Ther., v. 129, p. 69.
Purpura D. P. 1956. Arch. Neur. Psychiat., v. 75, p. 122.
Schneider J., E. Woringer, G. Thomalske, G. Brogley. 1952. Rev. Neurol., v. 85, p. 433.

Schütz E., H. Caspers. 1954. Ztschr. inn. Med., Bd. 9, S. 1037.
Sharpless S., H. Jasper. 1956. Brain, v. 79, p. 655.
Sherrington C. 1898. J. Physiol., v. 22, p. 319.
Spiegel E. 1963. In: Biochemical and neurophysiological correlation of centrally acting drugs. Praha, p. 3.
Sprague J., W. Chambers. 1954. J. Neurophysiol., v. 16, p. 451.
Susselman S., F. Feldman, S. Barrera, 1946. Arch. Neurol. a. Psychiat., v. 56, p. 567.
Thorner M. 1938. Arch. Neurol. a. Psychiatr., v. 38, p. 513.
Tower S. S. 1936. Brain, v. 59, p. 408.
Walter W. 1954. In: Brain mechanisms and Consciousness. Oxford.
Yung R., A. Kornmüller. 1938. Arch. Psichiatr. u. Wervenkr., Bd. 109, S. 1.

Глава 3.

ТОФРАНИЛ, ИЛИ МЕЛИПРАМИН[1]

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

Тофранил был синтезирован в 1954 г. фирмой «Гайги» (Швейцария). Он является хлоралгидратом N-(γ-диметиламинопропил)-иминобензила и по структурной формуле близок к препаратам фенотиазинового ряда, особенно аминазину и пропазину. Фенотиазины и тофранил сходны и по ряду физических свойств — температуре плавления, молекулярному весу, константе диссоциации (Häfliger, 1959). Однако в химической структуре тофранила, аминазина и пропазина есть и существенное различие. Оно касается строения кольцевой системы и стереометрической характеристики (Häfliger, 1959; Vilallonga et al., 1961). Эти химические различия, как полагают некоторые исследователи, ответственны за особенности фармакодинамики и активности этих препаратов (Лапин, 1963).

Тофранил, как и аминазин, был создан в процессе поисков антигистаминных средств, и первые фармакологические исследования были в основном посвящены изучению антигистаминных свойств препарата (Schindler, Häfliger, 1954; Машковский и Полежаева, 1959; Domenjoz, Theobald, 1959). Однако, после того как Кун (Kuhn, 1957) открыл антидепрессивное действие тофранила, началось широкое клиническое изучение его эффективности при лечении различных депрессивных состояний. Результаты этих исследований суммированы в работах Кильхольца (Kielholz, Battegay, 1958), Фацио и соавт. (Fazio et al., 1958), Кейпа (Keup, 1960), Фрейхана (Freyhan, 1960), Г. Н. Морозовой (1961), В. Е. Галенко и Р. А. Наджарова (1961), Т. Я. Хвиливицкого (1966).

Одновременно было предпринято экспериментальное изучение механизма действия тофранила на животных. Не останавливаясь на изложении результатов этих исследований, суммированных в ряде обзорных статей (Zetler, 1960; Rees, 1960; Vernier, 1960; Remvig, 1961; Knoll, 1961; Rothlin, 1961; Лапин, 1963, 1964),

[1] Синонимы: имизил (СССР), G =22355, имипранил (Скандинавия), мелипрамин (Венгрия), антидеприн (Румыния), имипрамин.

укажем, что на основании полученных фактов были выдвинуты две главные гипотезы о механизме антидепрессивного действия тофранила.

1. Гипотеза Сигга (Sigg, 1959a, 1959b) о сенсибилизирующем влиянии тофранила на адренергические структуры головного мозга. Известно, что тофранил усиливает прессорное действие норадреналина и вызванное норадреналином сокращение мигательной перепонки, т. е. вызывает эффекты, свидетельствующие о повышении чувствительности периферических адренергических синапсов. Исходя из этого, Сигг высказал предположение, что и антидепрессивное действие препарата также, возможно, связано с сенсибилизацией адренореактивных систем мозга к адреналину и норадреналину. Эта гипотеза стала особенно популярной после того, как электрофизиологическими исследованиями было показано, что тофранил может усиливать активность гипоталамуса и ретикулярных структур (Madia, Mirabile, 1959; Rubio-Chevannier et al., 1961; Penaloza-Rojas et al., 1961), где, как известно, сосредоточены адренергические системы мозга. Стейн и Сейфтер (Stein, Seifter, 1961a, 1961b) пытались уточнить гипотезу Сигга. Они установили, что тофранил усиливает облегчающее действие метамфетамина на самостимуляцию, и на этом основании считали, что антидепрессивный эффект связан с повышением возбудимости главным образом тех адренергических структур гипоталамуса, которые принимают участие в формировании «чувства приятного» (reward).

2. Гипотеза Броди и его сотрудников (Sulser, Watts, 1960; Brodie et al., 1961; Gillette et al., 1961; Sulser, Brodie, 1961) о депримирующем действии тофранила на свободный серотонин. Эта гипотеза основывается на фактах, свидетельствующих об антагонизме тофранила и серотонина. Тофранил затрудняет возникновение эффектов, обычно наступающих под влиянием серотонина (Domenjoz, Theobald, 1959; Sigg, 1959), тормозит проникновение серотонина в клетки (Mörsdorf, Bode, 1959) и ведет к накоплению серотонина в мозгу (Garratini, 1959). Кроме того, рассматривая серотонин как медиатор седативного действия резерпина, Броди и его сотрудники считают, что тофранил устраняет вызванную резерпином депрессию, обездвиженность, вялость и вегетативные изменения, блокируя медиаторное действие серотонина. Совокупность этих фактов привела Броди к мысли, что тофранил оказывает антидепрессивный эффект, препятствуя действию серотонина, который, как правило, вызывает характерное для депрессивных состояний торможение деятельности мозга.

Фактические данные и теоретические положения, которые легли в основу этих гипотез, подробно рассмотрены и критически проанализированы И. П. Лапиным (1963).

Вопрос о том, в какой мере гипотезы Сигга и Броди справедливы в приложении к действию тофранила на человека, далеко не ясен. Во-первых, экспериментальное исследование тофранила осуще-

ствлялось в основном на мелких лабораторных животных, реже — на кошках и собаках и еще реже на обезьянах. Между тем известно, что тофранил по-разному влияет на одни и те же функции у представителей разных видов животных (Лапин, 1963). Во-вторых, изменения тех или иных функций нервной системы, наступающие под влиянием тофранила у животных, очень трудно соотнести с определенным эмоциональным эффектом тофранила у человека или с определенной фазой его действия. Все это, естественно, затрудняет использование данных, полученных на животных для суждения о действии тофранила на мозг человека. Несомненно, что предположения о механизмах антидепрессивного действия тофранила должны быть проконтролированы в исследованиях, проводимых на людях.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДЕЙСТВИЯ ТОФРАНИЛА

Антидепрессивное действие тофранила связывают обычно с длительным его применением. Мнения об эффективности однократного введения препарата неоднозначны. Харрер (Harrer, 1960) и Гиппиус (Hippius, 1960) не наблюдали после однократного приема тофранила сколько-нибудь заметных изменений настроения и указывали, что антидепрессивное действие препарата обнаруживалось только после повторных его приемов. А. С. Асланов и Р. Алнес (1960) отмечали у здоровых лиц после однократного приема тофранила вялость, затруднение в сосредоточении внимания, чувство утомленности. Зельбах (Selbach, 1960) на основании электроэнцефалографических и клинических наблюдений и Ю. А. Гейнисман (1961, 1962) на основании гистохимических исследований указывали, что действие тофранила двухфазно и что первая фаза проявляется падением, а вторая — нарастанием активности. По нашим наблюдениям, при депрессиях различного генеза и различной глубины эффект однократного приема тофранила имел место в 87.4% исследований (Трауготт и Балонов, 1963). Мы также видели, что независимо от способа введения препарата этот эффект был обычно двухфазным. Первая фаза характеризовалась адинамией, вялостью и сонливостью. Во второй фазе возникали аффективные изменения. Наступало либо улучшение настроения, либо усиление раздражительности и тревоги. Значительно реже была выражена только одна из этих фаз. В случаях, когда тофранил вводился повторно одному и тому же больному, могла измениться выраженность эффекта или длительность фаз, но особенности изменения настроения во второй фазе оставались единообразными, т. е. неизменно возникало или улучшение настроения, или усиление раздражительности. Каждое возникающее под влиянием тофранила состояние (адинамия и сонливость, улучшение настроения или усиление раздражительности и тревоги) коррелировало с определенным комплексом клинических, нейро-

физиологических и биоэлектрических изменений. Поэтому целесообразно раздельно суммировать результаты изучения каждого из этих состояний. Во всех исследованиях тофранил вводился внутривенно в дозе 25—75 мг.

ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ И ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА

Фаза адинамии и сонливости

Состояние адинамии, вялости и сонливости наблюдалось в 50.7% исследований. Оно возникало через 5—10 мин. после введения тофранила и длилось от 10 до 30 мин. Больные становились спокойнее, жаловались на мышечную слабость, говорили, что им хочется спать, иногда дремали или реже засыпали поверхностным сном.

Безусловнорефлекторная деятельность и вегетативные функции. В период адинамии и сонливости пороги безусловных двигательных реакций на электрокожное раздражение повышались. Повышались также пороги вегетативных реакций на эти раздражения. Заметно слабели дыхательные и сосудистые реакции, возникающие при сдавлении области бифуркации сонных артерий и при раздражении запахом нашатырного спирта, становились менее выраженными сосудистые реакции на задержку дыхания (рис. 47, *Б*, *Д*). Иногда удавалось видеть уменьшение прессорных компонентов сосудистых реакций, тогда как депрессорные их компоненты усиливались.

В период адинамии и сонливости частота сердечных сокращений или существенно не изменялась, или несколько увеличивалась. Систолическое артериальное давление снижалось, а диастолическое существенно не изменялось. Минутный объем уменьшался (табл. 8).

Условнорефлекторная деятельность. В словесном эксперименте снижалось качество ответных реакций и увеличивался их латентный период. Условные рефлексы, выработанные на речевом подкреплении, становились менее генерализованными (рис. 48, *А*). Дифференцировки не страдали, но последовательное торможение оказывалось более выраженным. Запаздывающие рефлексы нарушались, появлялись резкие колебания недеятельной фазы рефлекса. Условные оборонительные рефлексы, образованные на электрокожном подкреплении, делались менее стойкими, менее генерализованными и выраженными. А. С. Асланов и Р. Алнес (1960) обратили внимание на то, что при вызванной тофранилом вялости и сонливости замедлена автоматизация вновь вырабатываемых условных двигательных рефлексов.

Сенсорные функции. В фазе адинамии и сонливости абсолютные пороги слуха обычно существенно не изменялись, однако во многих исследованиях аудиометрия чистыми тонами обнаруживала

повышение порогов слуха на 5—15 дб. Более постоянным было заметное повышение порогов вегетативных реакций на звуковые

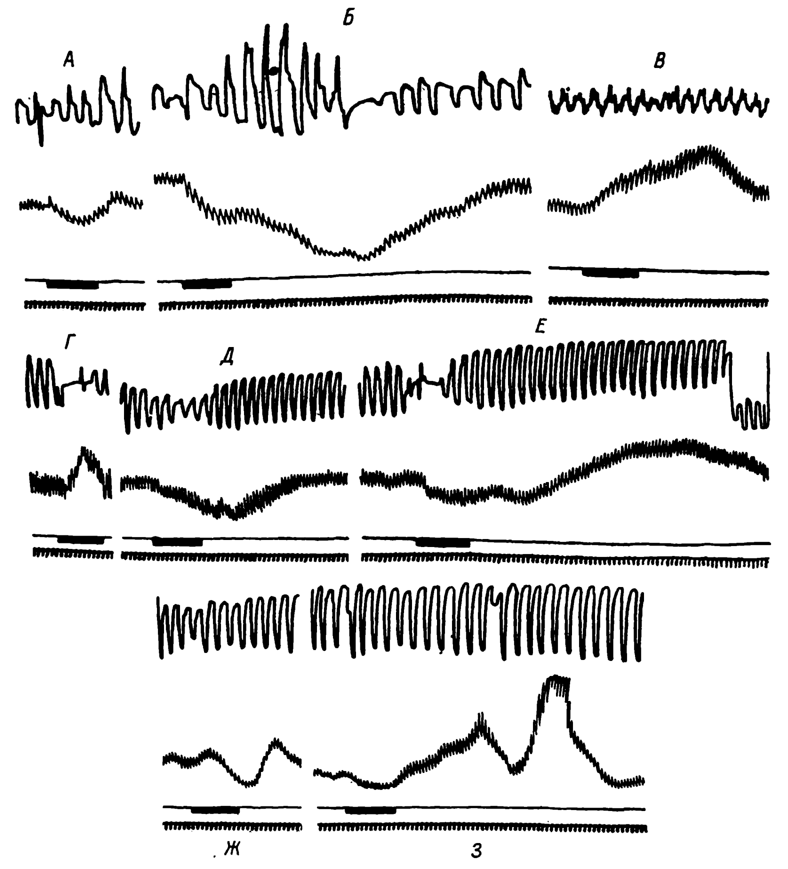


Рис. 47. Изменения безусловных вегетативных рефлексов в период действия тофранила.

Синокаротидный рефлекс: *А* — до введения препарата, *Б* — в период сонливости, *В* — в период улучшения настроения; реакция на запах нашатырного спирта: *Г* — до введения тофранила, *Д* — в период сонливости, *Е* — в период улучшения настроения; синокаротидный рефлекс: *Ж* — до введения тофранила, *З* — в период усиления раздражительности и тревоги. *Сверху вниз*: дыхательные движения, сосудистая кривая, отметка раздражителя, отметка времени (1 в сек.).

раздражения. Интенсивность тонов, необходимая для возникновения вегетативных реакций, часто становилась выше, чем интенсивность, при которой испытуемый впервые отмечал появление звука. В результате этого субсенсорный диапазон уменьшался или даже оказывался извращенным.

Моторика. В этом периоде уменьшалось общее количество движений, а также снижалась величина условных двигательных реакций и увеличивался их латентный период. Часто появлялась или нарастала истощаемость двигательных реакций, которая выявлялась прогрессирующим падением их величины по мере повторения движений.

Электрическая активность мозга. При адинамии и сонливости обнаруживается ослабление реакций десинхронизации на афферентные стимулы и сдвиг фоновой ритмики в сторону медленных колебаний. Этот сдвиг был наиболее четко выражен у больных, у которых до введения препарата доминировали низковольтные частые ритмы.

Таким образом, первая фаза действия тофранила характеризуется угнетением ряда безусловных рефлексов, падением сосудистого тонуса, уменьшением двигательной активности и некоторым снижением уровня кортикальной деятельности. Известно, что нисходящие влияния, поддерживающие прессорный тонус и облегчающие протекание двигательных реакций, исходят от неспецифических систем диэнцефальных и стволовых отделов мозга. Известно также, что с

Таблица 8

Изменения гемодинамических показателей при различных эффектах действия тофранила[1]

Показатели гемодинамики	До введения	В период сонливости	До введения	В период улучшения настроения	До введения	При состоянии раздражительности
Максимальное давление (в мм)	113.0±3.5	105.0±3.0	103.5±7.0	107.0±4.4	105.0±2.7	114±2.4
Минимальное давление (в мм)	73.5±2.6	73.0±1.9	75.3±2.1	70.3±1.6	73.0±1.8	76.0±2.3
Среднее динамическое давление (в мм)	94.0±3.9	90±1.0	89.0±2	89.0±2.2	88.0±0.8	93.0±1.0
Минутный объем (в л)	4.420±0.28	3.960±0.21	4.250±0.21	3.750±0.24	4.020±0.45	3.400±0.40
Периферическое сопротивление сосудов (в динах /1 $см^2$/сек.)	1845.0±111.3	1577.2±84.0	1790.0±11.95	1970.0±110.9	1910.0±212.5	2280.0±270.4

[1] Приведены абсолютные средние значения и средние ошибки среднего арифметического.

Моторика. В этом периоде уменьшалось общее количество движений, а также снижалась величина условных двигательных реакций и увеличивался их латентный период. Часто появлялась или нарастала истощаемость двигательных реакций, которая выявлялась прогрессирующим падением их величины по мере повторения движений.

Электрическая активность мозга. При адинамии и сонливости обнаруживается ослабление реакций десинхронизации на афферентные стимулы и сдвиг фоновой ритмики в сторону медленных колебаний. Этот сдвиг был наиболее четко выражен у больных, у которых до введения препарата доминировали низковольтные частые ритмы.

Таким образом, первая фаза действия тофранила характеризуется угнетением ряда безусловных рефлексов, падением сосудистого тонуса, уменьшением двигательной активности и некоторым снижением уровня кортикальной деятельности. Известно, что нисходящие влияния, поддерживающие прессорный тонус и облегчающие протекание двигательных реакций, исходят от неспецифических систем диэнцефальных и стволовых отделов мозга. Известно также, что с

Таблица 8

Изменения гемодинамических показателей при различных эффектах действия тофранила[1]

Показатели гемодинамики	До введения	В период сонливости	До введения	В период улучшения настроения	До введения	При состоянии раздражительности
Максимальное давление (в мм)	113.0±3.5	105.0±3.0	103.5±7.0	107.0±4.4	105.0±2.7	114±2.4
Минимальное давление (в мм)	73.5±2.6	73.0±1.9	75.3±2.1	70.3±1.6	73.0±1.8	76.0±2.3
Среднее динамическое давление (в мм) .	94.0±3.9	90±1.0	89.0±2	89.0±2.2	88.0±0.8	93.0±1.0
Минутный объем (в л)	4.420±0.28	3.960±0.21	4.250±0.21	3.750±0.24	4.020±0.45	3.400±0.40
Периферическое сопротивление сосудов (в динах /1 см²/сек.)	1845.0±111.3	1577.2±84.0	1790.0±11.95	1970.0±110.9	1910.0±212.5	2280.0±270.4

[1] Приведены абсолютные средние значения и средние ошибки среднего арифметического.

этими системами связаны и восходящие активирующие влияния, ослабление которых приводит к падению уровня кортикальной деятельности. Это дает основание предполагать, что адинамия и сонливость, наступающие вслед за введением тофранила, обусловлены преходящим снижением активности неспецифических систем диэнцефальных и стволовых отделов мозга. Это предположение подтверждается также и тем, что сходную картину изменений нервной деятельности и биоэлектрической активности мы наблюдали в исследованиях, в которых снижение активности неспецифических структур достигалось введением аминазина. Следует указать, что сходство эффектов тофранила и аминазина отмечали многие авторы, и сопоставлению их действия посвящено много экспериментальных и клинических исследований (Лапин, 1963). Наконец, предположение о том, что фаза адинамии и сонливости связана с подавлением активности неспецифических систем находит прямое подтверждение в результатах изучения электрической активности мозга в этой фазе действия тофранила. На это указывают изменения фоновой ритмики и подавление реакции десинхронизации на афферентные стимулы. В исследованиях, проведенных на животных, также было выявлено кратковременное и преходящее подавление реакций пробуждения на афферентные стимулы и повышение порогов корковых реакций на прямое электрическое раздражение ретикулярных структур (Bredley, Key, 1959; Himwich, 1959; Himwich et al., 1959; Meter et al., 1959; Krupp, 1959; Sigg, 1959; Crepax et al., 1961; Машковский и др., 1962).

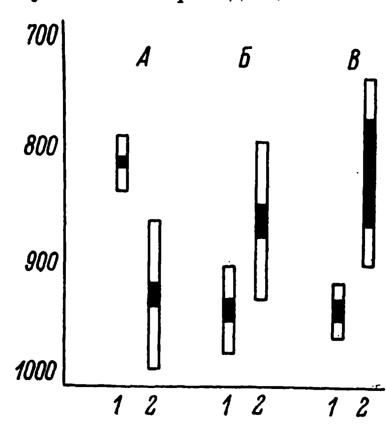


Рис. 48. Изменения генерализации условных рефлексов в период действия тофранила.

Результаты исследования больных: *А* — у которых тофранил вызывал состояние сонливости, *Б* — у которых тофранил вызывал улучшение настроения, *В* — у которых тофранил вызывал усиление раздражительности и тревоги; *1* — до и *2* — после введения тофранила. *По вертикали* — частота тона в гц. Положительный раздражитель — тон 1000 гц, дифференцировка — 400 гц.

Фаза аффективных изменений

Улучшение настроения

Улучшение настроения является наиболее типичным и длительным эффектом действия тофранила. Он наблюдался в 54.8% исследований и был особенно отчетливо выражен при вну-

тривенном введении препарата. Некоторые больные уже через несколько минут после инъекции отмечали улучшение настроения. Обычно же изменение настроения развивалось постепенно, и первые его признаки появлялись на фоне еще не исчезнувшей сонливости. Длительность этого периода была различной — от 30 мин. до многих часов. Улучшение настроения было особенно ярким у больных подавленных и печальных. Часто они очень красочно описывали чувство большого облегчения, смягчения тоски и депрессивных переживаний: «перестало сжимать сердце», «спáла тяжесть», «как чугун из головы вырвали», «на душе стало светло», «появилось состояние света». Больные говорили, что в комнате стало светлее, что им стала нравится и обстановка кабинета, и открывающийся за окном пейзаж. Следует подчеркнуть, что даже при выраженном улучшении настроения больные оставались сдержанными, не отмечалось ни развязности, ни болтливости, ни эйфории. Иногда сами больные не отмечали улучшения настроения, но у них исчезала мимика скорби, оживлялся взгляд, появлялась улыбка, голос становился громче, речь выразительнее. Они легче вступали в контакт и охотнее отвечали на вопросы.

Безусловнорефлекторная деятельность и вегетативные функции. Пороги двигательных реакций на электрокожное раздражение пальцев кисти несколько снижались, но сами защитные движения пальцев не становились более резкими. Снижались также пороги вегетативных (дыхательных и сосудистых) реакций на эти раздражения. Изменялись интенсивность и характер безусловных сосудистых рефлексов. Если сдавление области бифуркации сонных артерий, задержка дыхания и запах нашатырного спирта вызывали раньше повышение давления, то такие сосудистые реакции в период улучшения настроения заметно усиливались. Если же эти пробы вызывали снижение давления, то после введения тофранила эти реакции слабели или заменялись реакциями в виде повышения давления (рис, 47, *В*, *Е*). Подобное ослабление депрессорных и усиление прессорных компонентов сосудистых реакций имело место в 72.7% исследований. Усиление сердечно-сосудистых реакций на холодовые и болевые раздражения под влиянием однократного введения тофранила при исследовании психических больных наблюдал также Ю. А. Тиркельтауб (1963). Он отметил, что эти реакции становились более интенсивными и длительными.

Изучение основных гемодинамических показателей свидетельствует о том, что в период улучшения настроения закономерно нарастает величина периферического сопротивления сосудов и снижается минутный объем. Изменения частоты пульса, а также систолического, диастолического и среднего динамического давления были обычно незначительны и статистически недостоверны (табл. 8). Иное влияние оказывал тофранил на гемодинамику у больных с гипертонической болезнью. У этих больных в период улучшения настроения неизменно обнаруживалось снижение си-

столического, диастолического среднего динамического давления, а также снижение периферического сопротивления сосудов.

Условнорефлекторная деятельность. В словесном эксперименте укорачивался латентный период и улучшалось качество ответных реакций, уменьшалось число вопросительных, эхолалических и других примитивных ответов. Условные рефлексы осуществлялись более регулярно, облегчалось образование условных рефлексов

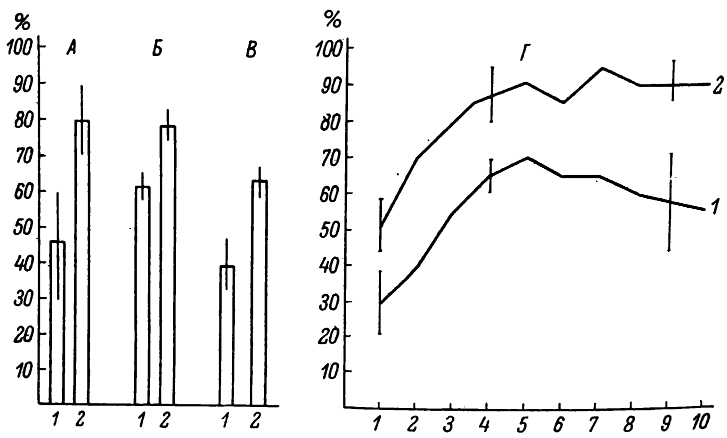


Рис. 49. Изменения условнорефлекторной деятельности при антидепрессивном действии тофранила.

А — % запаздывающих рефлексов до введения препарата (1) и в период антидепрессивного действия (2); Б — % правильно воспроизведенных ответов через 2—6 час. после словесного эксперимента, проведенного до введения тофранила (1) и в период антидепрессивного действия (2); В — % сюжетных картинок, которые могут быть описаны через 2—6 час. после предъявления до введения тофранила (1) и в период антидепрессивного действия (2); Г — кривая заучивания ряда слов до введения тофранила (1) и в период антидепрессивного действия (2); *по вертикали* — % заученных слов; *по горизонтали* — число повторений словесного ряда.

на комплексные раздражители. Больные, у которых до введения препарата не удавалось выработать систему из двух различных двигательных условных рефлексов, теперь легко справлялись с этим заданием.

Активное корковое торможение при антидепрессивном эффекте тофранила усиливалось. Запаздывающие рефлексы улучшались, длительность их недеятельной фазы становилась более стабильной и реакция точнее приурочивалась к моменту подкрепления. Генерализация условных рефлексов, выработанных на речевом подкреплении, расширялась (рис. 48, *Б*), однако дифференцировки сохранялись, а последовательное торможение становилось менее выраженным или исчезало. Судя по литературным данным, под влиянием тофранила особенно резко расширяется генерализация вегетативных условных рефлексов, что может обусловить срыв диф-

ференцировок. Александер (Alexander, 1961) наблюдал это на примере условных кожногальванических рефлексов, а Ю. А. Тиркельтауб (1963) на примере условных сосудистых реакций.

В период антидепрессивного действия тофранила нами было выявлено улучшение функции сохранения следов (Трауготт и др., 1964). Исследования, осуществленные спустя 3—5 час. после окончания антидепрессивного эффекта, показали, что больные лучше и быстрее воспроизводили ответы, данные в словесном эксперименте, проведенном в период улучшения настроения, чем ответы, которые они давали в таком же эксперименте, проведенном до введения тофранила. Они лучше помнили и подробнее рассказывали о показанных им в период улучшения настроения сюжетных картинках, причем в рассказе появлялись черты эйдетизма — описания картины изобиловали деталями, красочными подробностями (рис. 49, *А*, *Б*, *В*). Проведенные исследования показали также, что кривая заучивания ряда из 10 слов становилась в период улучшения настроения более крутой, т. е. больные быстрее и полнее запоминали предъявляемые им слова и чаще удавалось воспроизведение всего ряда слов. Реже наблюдалось, как это бывало до введения тофранила, уменьшение количества запоминаемых слов по мере повторения словесного ряда, т. е. исчезали явления истощаемости памяти (рис. 49, *Г*).

Таким образом, в период улучшения настроения отмечалось заметное улучшение как кратковременной, так и относительно долговременной памяти.

Сенсорные функции. Чувствительность слуха или существенно не изменялась, или несколько повышалась. В этих случаях тональная аудиометрия обнаруживала снижение порогов слуха на 5—10 дб, особенно в зоне высоких частот — 4000 и 6000 гц. Более постоянным было снижение порогов сосудистых и дыхательных реакций на звуковые раздражения. Так как снижение порогов вегетативных реакций на звук оказывалось обычно значительно более выраженным, чем снижение порогов отчета, то неизменно выявлялось заметное увеличение субсенсорного диапазона. В период улучшения настроения неизменно обнаруживалось снижение дифференциальных порогов по частоте и интенсивности (рис. 50, *А*) и снижение порогов обнаружения коротких тональных сигналов (рис. 50, *Б*). Под влиянием тофранила изменялась и адаптационная способность слухового прибора. Звуковая нагрузка начинала вызывать более выраженное, чем раньше, повышение абсолютных порогов слуха.

У подавляющего большинства больных тофранил, вызывая улучшение настроения, не влиял на результаты речевой аудиометрии. Однако у больных, разборчивость речи которых была затруднена, тофранил улучшал результаты речевой аудиометрии и приводил к более быстрому нарастанию кривой разборчивости.

Тофранил обычно существенно не влиял на пороги обнаружения тональных сигналов в шуме. Однако в опытах, где антидепрессивный эффект был хорошо выражен, обнаружение тональных сигналов в шуме оказывалось заметно облегченным. В результате этого при одном и том же уровне шума потеря слуха после введения тофранила была заметно меньшей, чем до его введения (рис. 51, *А*, *Б*). В период улучшения настроения отмечалось заметное облегчение распознавания звуков речи в условиях шума (рис. 51, *Г*). Этот

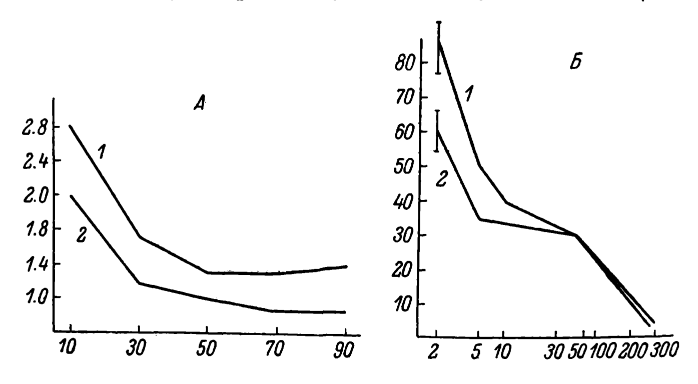


Рис. 50. Изменения сенсорных функций в период действия тофранила.

А — дифференциальные пороги по интенсивности для тона 1000 гц; *по вертикали* — глубина модуляции (в дб); *по горизонтали* — дб над порогом слуха. *Б* — кривые обнаружения тональных сигналов разной длительности; *по вертикали* — дб над порогом для тона длительностью 300 мсек.; *по горизонтали* — длительность сигнала в мсек. *1* — до введения препарата; *2* — в период антидепрессивного действия.

эффект особенно ясно обнаруживался в случаях, когда разборчивость речи в шуме была затруднена до введения препарата. И. Н. Михаленко (1966) отмечает нарастание объема воспринимаемой информации в случае хорошего антидепрессивного действия тофранила.

Моторика. В период улучшения настроения общее количество движений у незаторможенных больных обычно не возрастало. Однако величина двигательных реакций становилась заметно большей, а сами движения более быстрыми и точными. Электромиографические исследования обнаружили в этой фазе действия тофранила уменьшение латентного периода и увеличение амплитуды электрической реакции мышц. Это было особенно заметно в тех случаях, когда до введения тофранила двигательные реакции были малы (рис. 52, *Б*). Вместе с тем реакция становилась более фазической. Длительность ее уменьшалась и укорачивалась «махристость» электромиограммы, обычно сохраняющаяся некоторое время после окончания двигательной реакции. Если до введения тофранила

двигательные реакции были диффузными и в их осуществлении принимали участие дополнительные мышечные группы, например, мышцы другой руки, то эта диффузность после введения препарата исчезала (рис. 52, *Г*). Исчезала и истощаемость двигательных реакций, которая имела место до введения тофранила или появлялась во время адинамии и сонливости.

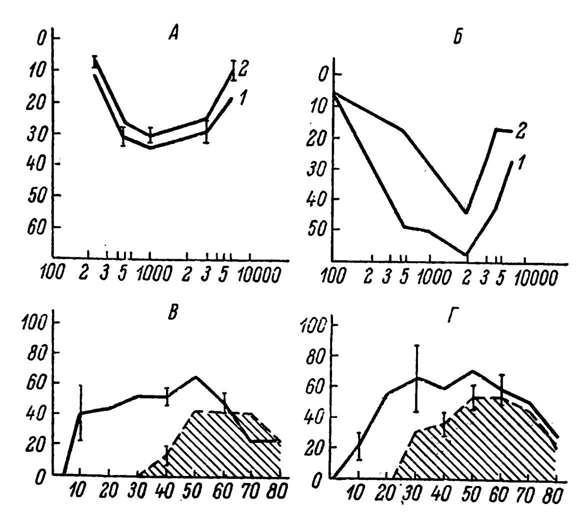


Рис. 51. Изменения сенсорных функций в период действия тофранила.

А — аудиограмма в условиях шума 30 дб над порогом до (*1*) и после (*2*) введения тофранила; *Б* — аудиограмма больной И. в условиях шума 50 дб над порогом до введения тофранила (*1*) и в период антидепрессивного действия (*2*). *По вертикали* — потеря слуха в дб; *по горизонтали* — частота в гц. *В* — речевая аудиометрия в условиях тишины (*сплошная линия*) и в условиях шума (*прерывистая линия*) до введения тофранила; *Г* — то же в период антидепрессивного действия препарата. *По вертикали* — разборчивость речи в %; *по горизонтали* — уровень речевых сигналов в дб над порогом. На обеих кривых уровень шума 50 дб над порогом.

Таким образом, в период улучшения настроения безусловнорефлекторная деятельность характеризуется: 1) усилением прессорного тонуса сосудистой системы, 2) облегчением и большей фазичностью двигательных реакций и 3) снижением порогов оборонительных реакций. Со стороны условнорефлекторной деятельности при антидепрессивном эффекте тофранила отмечается: 1) улучшение системной деятельности и активного торможения, 2) расширение генерализации условных рефлексов и 3) усиление функции сохранения следов. Наряду с этим обнаруживается обострение рецепторных функций и, в частности, лучшее выделение и лучший анализ сигнала в условиях шума.

Электрическая активность мозга. Исследования, проведенные Боренштейном и Дабба (Borenstein, Dabbah, 1959), Ф. А. Лейбович (1961), Кило с соавт. (Kiloh et al., 1961), показали, что эффект однократного введения тофранила зависит от клинической картины депрессии и особенностей электрической активности мозга. При

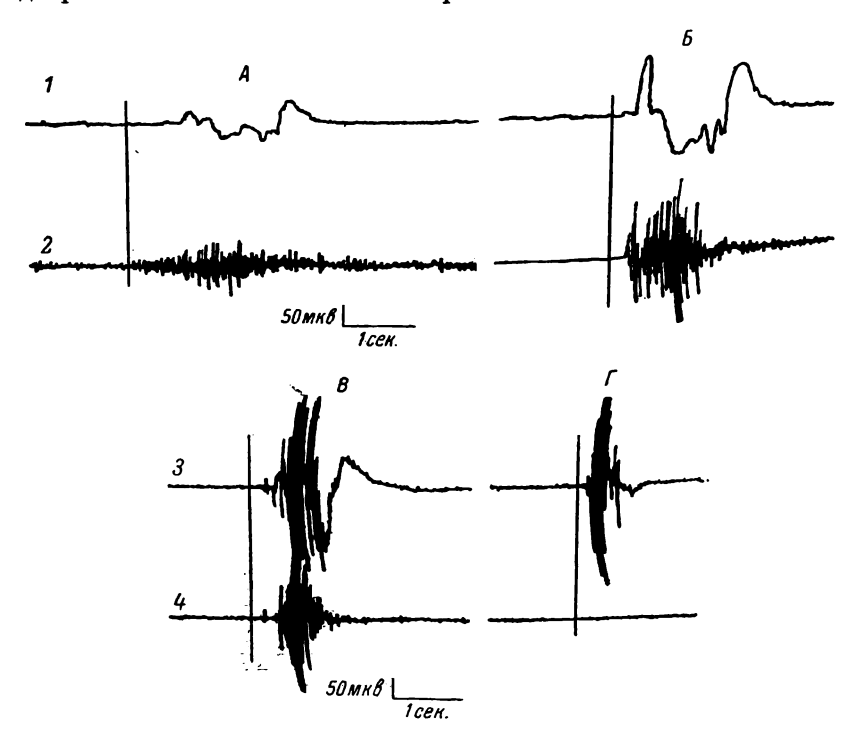


Рис. 52. Изменения условных двигательных реакций в период действия тофранила.

А — механограмма реакции (*1*) и ЭМГ мышц предплечья (*2*) до введения тофранила; *Б* — то же после введения; *В* — ЭМГ реакции до введения тофранила; *Г* — то же после введения. *3* — ЭМГ правого предплечья; *4* — ЭМГ левого предплечья. Реакция в виде сжимания правой кисти. *Вертикальные линии* — отметка условного раздражителя.

снижении электрической активности тофранил в большинстве исследований вызывает ее усиление, что обнаруживается учащением ритма, появлением дизритмии и острых волн. Если имеет место десинхронизация, то тофранил обусловливает увеличение амплитуды доминирующих колебаний, увеличение и генерализацию альфа-ритма и сдвиг фоновой активности в стороны медленных колебаний с появлением гиперсинхронизированных медленных разрядов. Электрофизиологическое исследование по методу М. Н. Ливанова и В. М. Ананьева также обнаруживает в период действия

тофранила усиление электрической активности мозга — появляются очаги большей, чем раньше, активности и повышается динамичность диффузной активности (Лейбович, 1961).

Наши исследования показали, что в период антидепрессивного действия тофранила ф о н о в а я р и т м и к а существенно

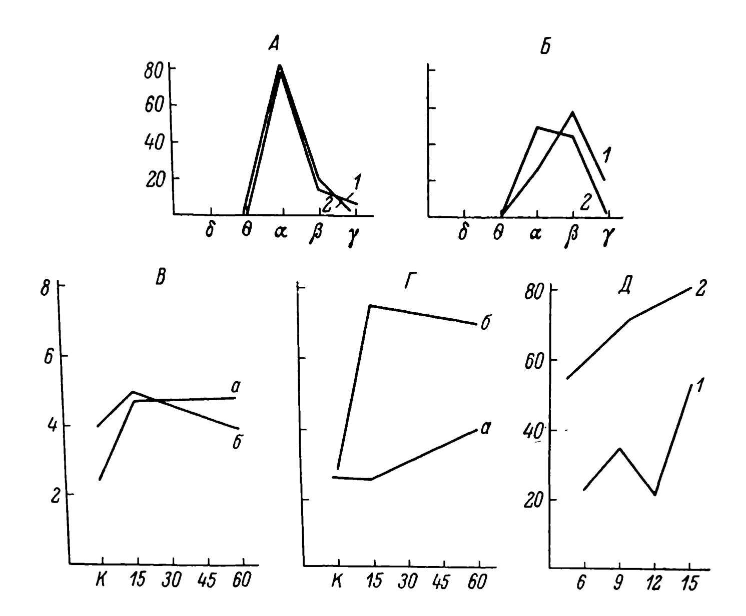
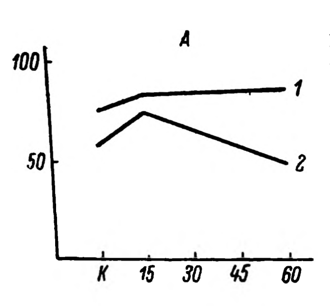


Рис. 53. Изменения электрической активности коры головного мозга человека в период действия тофранила.

Фоновая активность у больных с преобладанием альфа-ритма (*А*) и десинхронизированной активностью (*Б*) до введения препарата (*1*) и в период антидепрессивного действия (*2*); *по вертикали* — время, которое каждый ритм занимает на ЭЭГ (в %); *по горизонтали* — ритмы ЭЭГ. *В* — длительность реакций десинхронизации на болевое раздражение и запах нашатырного спирта (*б*) и световое и звуковое раздражения (*а*) при антидепрессивном действии тофранила; *Г* — то же при усилении раздражительности и тревоги; *по вертикали* — длительность реакций в сек.; *по горизонтали* — время после введения препарата. *К* — контрольное определение. *Д* — реакция усвоения ритма световых мельканий до введения тофранила (*1*) и в период антидепрессивного действия (*2*). *По вертикали* — коэффициент усваиваемых частот (в %); *по горизонтали* — частота мельканий в секунду.

не изменялась. Однако, если до введения тофранила преобладали низковольтные частые ритмы, то количество их уменьшалось за счет увеличения альфа-ритма (рис. 53, *А*, *Б*). Одновременно отмечалось возрастание амплитуды доминирующих ритмов. Часто появлялись синхронные разряды острых волн и комплексы пик-волна, свидетельствующие о возросшей активности синхронизирующих механизмов неспецифических ядер таламуса.

Реакции десинхронизации на световые и звуковые стимулы становились в этом периоде более выраженными и длительными, а реакции на болевые раздражения и запах нашатырного спирта заметных изменений не претерпевали (рис, 53, *В*). Эти изменения реакций десинхронизации показывают, что в период улучшения настроения усиление активности охватывает главным образом ростральные отделы ретикулярной формации, где, как указывалось, преимущественно сосредоточены нейроны, отвечающие на звуковую и световую стимуляцию (гл. 1).



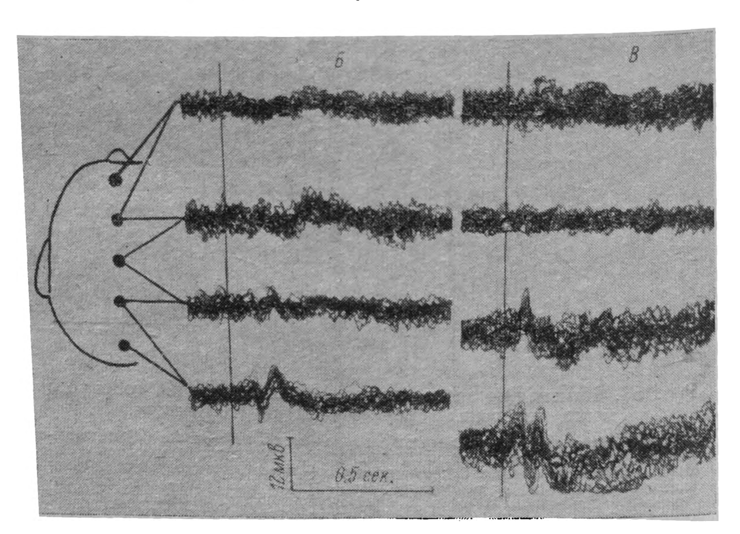


Рис. 54. Изменения вызванных потенциалов коры мозга в период антидепрессивного действия тофранила.

А — амплитуда вызванных ответов на вспышку света лобной (*1*) и затылочной (*2*) коры, *по вертикали* — амплитуда ответов в мкв; *по горизонтали* — время (в мин.); *К* — контрольное определение. *Б* — вызванные потенциалы до введения тофранила; *В* — то же в период антидепрессивного действия препарата. *Слева* — схема расположения электродов. *Вертикальные линии* — отметка раздражителя.

Выявленные в наших исследованиях изменения вызванных потенциалов заключались в следующем. Вторичные ответы лобной коры, т. е. ответы ретикулярно-стволового происхождения существенно не изменялись или несколько возрастали.

Ответы затылочной области как первичные, так и вторичные, связанные с ассоциативными ядрами таламуса, часто становились более выраженными, увеличивалась их амплитуда, возрастало число колебаний, укорачивался латентный период (рис. 54).

Характерные изменения претерпевала и реакция усвоения ритма световых мельканий. Усвоение навязываемых ритмов облегчалось, оно становилось более полным и более длительным, расширялась зона усваиваемых частот (рис. 53, *Д*). Иногда простое усвоение ритма сменялось двух- или даже трехкратным его воспроизведением.

Результаты электрофизиологических исследований позволяют высказать предположение о механизме антидепрессивного действия тофранила. Усиление электрической активности коры мозга и большая выраженность реакций десинхронизации на звуковые и световые стимулы указывают, что в период антидепрессивного действия препарата возрастает активность ростральных отделов ретикулярной формации. Облегчение реакции усвоения ритма, изменения, претерпеваемые вызванными потенциалами, и выявленные в фоновой активности гиперсинхронные разряды свидетельствуют о том, что наряду с усилением активности ретикулярных структур ствола нарастает и активность ассоциативных и неспецифических ядер таламуса. Последнее предположение подтверждается данными Монье и Круппа (Monnier, Krupp, 1959), которые на животных с имплантированными электродами прямо показали, что введение тофранила усиливает импульсацию в неспецифических ядрах таламуса. Выявленные в период антидепрессивного действия тофранила изменения кортикальной деятельности, деятельности анализаторов, а также изменения безусловных рефлексов отражают, по-видимому, усиление восходящих и нисходящих влияний со стороны неспецифических систем ствола мозга и таламуса.

Усиление раздражительности и тревоги

Усиление раздражительности и тревоги наблюдалось в 10.4% исследований. Вскоре после введения тофранила больные становились хмурыми, беспричинно недовольными, легко раздражались. Эти состояния бывали и более выраженными — больные мрачнели, делались озлобленными, напряженными, подозрительными. Стремительно нарастала тревога, у выздоравливающих появлялись исчезнувшие до того бредовые переживания, галлюцинации и яркие ипохондрические ощущения. Это состояние часто возникало, минуя фазу адинамии и сонливости, и было обычно непродолжительным. Оно проходило через 15—30 мин., но иногда сохранялось на протяжении нескольких часов.

Безусловнорефлекторная деятельность и вегетативные функции. При усилении раздражительности и тревоги безусловные рефлексы изменялись в том же направлении, что и при улучшении настрое-

ния, однако эти изменения были значительно более выраженными. Резче возрастали сосудистые реакции на различные безусловные раздражения (рис. 47, *З*), резче снижались пороги двигательных и вегетативных компонентов оборонительных реакций. Защитные движения пальцев кисти на электрокожную стимуляцию становились гораздо более грубыми, резкими, диффузными. При со-

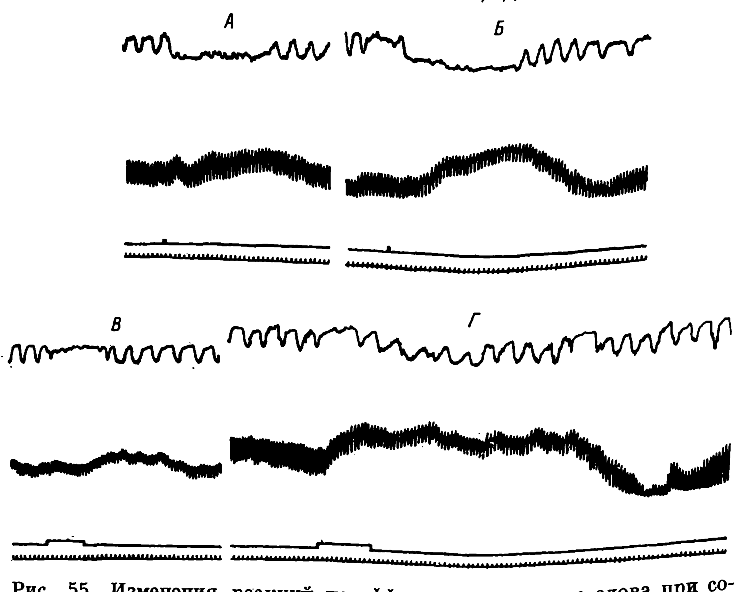


Рис. 55. Изменения реакций на аффективно значимые слова при состояниях раздражительности и тревоги, вызванных введением тофранила.

А — вегетативные реакции на «конфликтные» слова, предъявляемые в словесном эксперименте до введения препарата; *Б* — то же в период усиления раздражительности и тревоги; *В* — реакции на эффективно значимый вопрос до ведения тофранила; *Г* — то же в период раздражительности и тревоги. *Сверху вниз*: запись дыхательных движений, сосудистая кривая, отметка раздражителя, отметка времени (1 в сек.).

стояниях раздражительности и тревоги оказывались более значительными и изменения гемодинамики. Заметно увеличивалось максимальное и среднединамическое давление, нарастало периферическое сопротивление сосудов и уменьшался минутный объем (табл. 8).

Условнорефлекторная деятельность и сенсорные функции. При усилении раздражительности и тревоги, как и при улучшении настроения, расширялась генерализация условных рефлексов (рис. *48*, *В*) и возрастала величина и фазичность двигательных реакций. Однако при усилении раздражительности и тревоги в отличие от периода улучшения настроения наблюдался срыв диффе-

ренцировок и нарушение запаздывающих рефлексов, недеятельная фаза которых резко сокращалась. Условнорефлекторная деятельность становилась крайне изменчивой и в большой мере зависела от степени аффективного и бредового напряжения. Чем более это напряжение было выражено, тем менее стойкими становились условные рефлексы. Иногда при значительном нарастании тревоги, оживлении бредовых переживаний, галлюцинаций и ипохондрических ощущений условные рефлексы на время исчезали вовсе. При проведении словесного эксперимента предъявление аффективно значимых слов вызывало поток эмоционально окрашенных высказываний или больные с негодованием отказывались от продолжения эксперимента. Аффективно значимые словесные раздражители начинали вызывать также бурные вегетативные реакции (рис. 55). Из сказанного очевидно, что при описываемом эффекте введения тофранила усиливается активность аффективно заряженных функциональных систем больных пунктов, что находит яркое выражение в результатах экспериментального исследования.

Раздражительность и недоступность больных не позволили провести исследование памяти. Выяснилось, однако, что больные не только не амнезировали состояние, возникшее у них после введения тофранила, но способны рассказать о нем с большим количеством деталей. Больные помнят свои высказывания и задаваемые им вопросы, особенно те, которые вызвали эмоциональные реакции. Это свидетельствует о том, что в состоянии раздражительности и тревоги улучшается запоминание раздражителей, адресующихся к больным пунктам.

При усилении раздражительности и тревоги, так же как и при улучшении настроения, отмечалось обострение слуховой чувствительности и снижение порогов вегетативных реакций на звуковые раздражения. Однако здесь обострение слуха сопровождалось флюктуацией абсолютных порогов и нарушением константности звукового образа. Один и тот же звук оценивался как непостоянный по тембру и высоте, то как «близкий», то как «отдаленный». Появлялось своеобразное эмоциональное отношение к звуковому раздражению. Звук описывался как «яркий», «красочный», «приятный» или «неприятный». Часто после повторных раздражений испытуемый начинал «слышать» звук и в паузах между раздражениями, когда сигнал на самом деле не подавался. Звуковая нагрузка значительно резче, чем обычно, и на большее время повышала абсолютные пороги слуха. При состоянии усиления тревоги и раздражительности неизменно ухудшалось выделение тональных и речевых сигналов из шума.

Электрическая активность мозга. Электроэнцефалографические исследования показали, что при усилении раздражительности и тревоги в *фоновой ритмике* начинали преобладать высокочастотные низкоамплитудные ритмы. *Реакции дес-*

синхронизации на афферентные стимулы становились более выраженными и при этих состояниях. Однако здесь возрастала длительность и интенсивность реакции на болевые раздражения и на запах нашатырного спирта. Реакция же десинхронизации на свет и звук существенно не изменялась (рис. 53, *Г*). При высокой степени десинхронизации электрической активности наблюдалось подавление реакции усвоения ритма: и по диапазону усваиваемых частот, и по выраженности усвоения каждого из ритмов эти реакции становились значительно менее заметными, чем до введения тофранила. В этих случаях подавлялись также вызванные ответы на вспышку света.

Таким образом, при состоянии усиления радражительности и тревоги, возникающем после введения тофранила, также обнаруживаются признаки нарастания активности неспецифических систем мозгового ствола. В отличие от антидепрессивного действия тофранила, здесь активируются преимущественно каудальные отделы ретикулярной формации. Признаки активации неспецифических систем таламуса при состояниях усиления раздражительности и тревоги отсутствуют.

По картине изменений электрической активности мозга, безусловных рефлексов и кортикальной деятельности, а также по особенностям аффективной окраски поведения эта фаза действия тофранила сходна с эффектом введения адреналина (Трауготт и и др., 1961) и диэтиламида лизергиновой кислоты (Tissot, Monnier, 1958). Под влиянием этих веществ также нарастает активность заднего гипоталамуса и ретикулярной формации и подавляется активность неспецифических ядер таламуса.

О НЕКОТОРЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИХ КАРТИНУ ВТОРОЙ ФАЗЫ ДЕЙСТВИЯ ТОФРАНИЛА

После ознакомления с результатами изучения действия тофранила на нервную деятельность и биоэлектрическую активность мозга у человека, естественно, возникает вопрос — почему нарастание активности ретикулярных структур и связанное с этим повышение кортикального тонуса обусловливает в одних случаях улучшение настроения, а в других — появление тревоги, раздражительности и активацию больных пунктов.

И клиническая картина, и экспериментальные данные показывают, что различие между эффектами действия тофранила характеризуется неодинаковым состоянием оборонительных рефлексов. Учитывая это, мы провели три серии исследований.

Первая из них была направлена на изучение гуморальных компонентов оборонительных реакций. Как известно, повышение активности ретикулярных структур при действии болевых раздражений и при введении адреналина

сопровождается усилением электрической активности гипоталамических образований и длительной эозинопенией (Porter, 1952, 1953), а также выбросом в кровь нейросекрета задней доли гипофиза (Поленов, Балонов, 1963). Эти изменения не наступают после перерезки ствола мозга на уровне моста (Porter, 1953) и при фармакологической блокаде ретикулярной формации (Трауготт с др., 1961; Поленов, Балонов, 1963). Следовательно, осуществление гуморальных компонентов оборонительных реакций связано со стимуляцией гипоталамо-гипофизарной системы со стороны ретикулярных структур и заднего гипоталамуса.

Исходя из этого, мы попытались проанализировать состояние гипоталамо-гипофизарной системы при разных эффектах введения тофранила. С этой целью прослеживались особенности адреналиногенной эозинопении в период улучшения настроения и при усилении раздражительности и тревоги. Ход исследования был таким же, как и при изучении действия аминазина и амитал-натрия. После определения количества эозинофилов крови вводился адреналин в дозе 0.75 мл раствора 1 : 1000 и далее через 1,2 и 3 часа повторно исследовалось количество эозинофилов. Между 1-м и 2-м часом внутривенно вводилось 25—75 мг тофранила. В контрольных опытах тофранил не вводился. Кроме того, в специальной серии исследований прослеживались изменения количества эозинофилов в периферической крови при введении одного тофранила.

Оказалось, что если тофранил вызывал улучшение настроения, то отмечалось увеличение количества эозинофилов в периферической крови. Наряду с этим отсутствовала адреналиногенная эозинопения, отчетливо выраженная у тех же больных в контрольных исследованиях (рис. 56, *Б*). Так как подавление адреналиногенной эозинопении могло быть связано не только с угнетением гипоталамо-гипофизарной системы, но и с блокадой самой коры надпочечников, было прослежено влияние тофранила на эозинопению, вызванную АКТГ, т. е. зависящую от прямой стимуляции коры надпочечников. В этих опытах инъекция адреналина заменялась введением 25 ме АКГТ. Понятно, что в этих условиях эозинопения могла отсутствовать только в том случае, если тофранил угнетает функцию коры надпочечников. Выяснилось, что тофранил не устранял реакцию эозинофилов на АКГТ (рис. 56, *Д*). Если же введение тофранила вызывало усиление раздражительности и тревоги, то адреналиногенная эозинопения не подавлялась (рис. 56, *В*). Таким образом, было установлено, что при улучшении настроения нарастание активности ретикулярной формации сочетается с подавлением гипоталамо-гипофизарной системы. При усилении раздражительпости функция этой системы не угнетается.

Полученные нами данные лишь частично совпадают с результатами экспериментальных исследований, проведенных на жи-

вотных. Антал. Биро (Antal, Biro, 1960) и Горани (Horany, 1960) обнаружили, что однократное и систематическое применение тофранила вызывает эозинофилию и одновременно уменьшает эозинопению, возникающую после афферентной стимуляции и

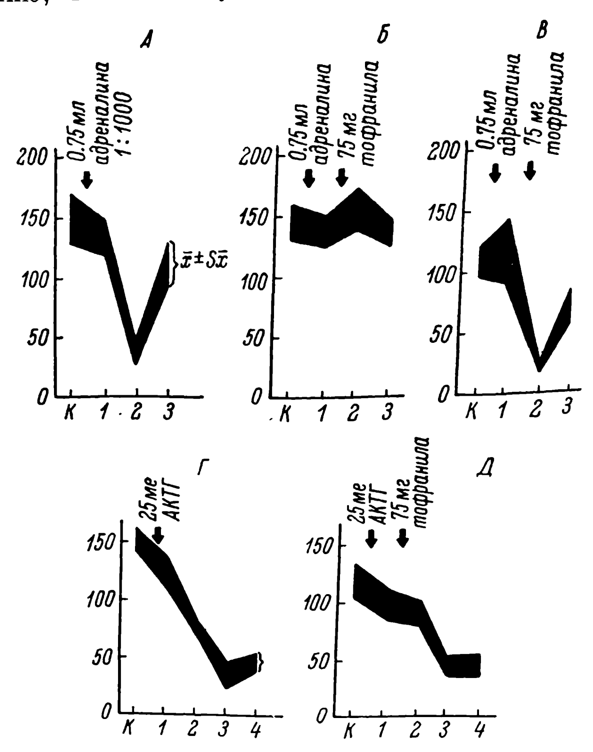


Рис. 56. Изменения адреналиногенной эозинопении в период действия тофранила.

А — до введения препарата, *Б* — при антидепрессивном действии препарата; *В* — при усилении раздражительности и тревоги; *Г* — эозинопения, вызванная введением АКТГ; *Д* — то же в период антидепрессивного действия тофранила. *По вертикали* — количество эозинофилов в 1 мм³ крови; *по горизонтали* —время (в часах). *К* — контрольное определение. *Стрелки* - введение препаратов.

после введения адреналина. Кроме того, тофранил устранял обычно возникающее под влиянием адреналина снижение содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках. Создавалось впечатление, что тофранил неизменно подавляет активность гипоталамо-гипофизарной системы. Наши же исследования показывают, что подобное действие препарата характерно лишь для

одного из его эффектов — андидепрессивного. При другом эффекте — появлении раздражительности и тревоги — активность гипоталамо-гипофизарной системы не подавляется и сохраняется возможность включения механизмов стресса в ответ на болевую стимуляцию, введение адреналина и, вероятно, ряд других воздействий.

Во второй серии исследований выяснялось, какое отражение в кортикальной деятельности находит различное состояние безусловных оборонительных рефлексов. С этой целью следовало изучить особенности условных оборонительных рефлексов у одного и того же больного в период улучшения настроения и при состоянии усиления раздражительности и тревоги. Получить оба эффекта с помощью тофранила было невозможно, так как действие его у одного и того же больного обычно единообразно. Поэтому, чтобы вызвать улучшение настроения, вводился тофранил; чтобы вызвать состояние усиления раздражительности, производилась инъекция адреналина. Напомним, что и по клиническим, и по экспериментальным данным состояния раздражения, вызванные адреналином и тофранилом, сходны.

Эксперименты проводились следующим образом. На тон 400 гц вырабатывался условный оборонительный рефлекс в виде отстранения пальцев кисти от электродов. Подкреплением служил удар тока, на 10—20 в превышающий пороговый. На тон 1000 гц с помощью речевого подкрепления вырабатывался условный рефлекс в виде нажимания на баллон. Далее наряду с применением тонов 400 и 1000 гц испытывалось действие промежуточных неподкрепляемых тонов. Такие исследования, проведенные до и после инъекции тофранила или адреналина, позволяли выявить изменение генерализации этих двух условных рефлексов, объединенных в одну функциональную систему. В один день исследовалось действие тофранила, в другой — действие адреналина.

Оказалось, что при состоянии усиления раздражительности генерализация условных оборонительных реакций значительно расширялась, причем эти реакции начинали вызывать даже раздражители, резко отличающиеся от условного сигнала (рис. 57). Кроме того, условные оборонительные реакции становились более стойкими, большими по амплитуде и сопровождались более яркими вегетативными изменениями.

В период улучшения настроения усиления двигательных и вегетативных компонентов условных оборонительных реакций не отмечалось. Генерализация их не расширялась, а иногда даже суживалась (рис. 57). Условные реакции, выработанные на речевом подкреплении, наоборот, часто становились более генерализованными. Одновременно обнаруживалось и лучшее разграничение обеих реакций — исчезали смешанные реакции, при которых отдергивание руки чередовалось с нажиманием на баллон,

т. е. улучшалась системная деятельность коры мозга. Таким образом, при состоянии усиления раздражительности в отличие от периода улучшения настроения возрастает интенсивность условных оборонительных рефлексов и удается проследить возникновение оборонительной доминанты.

Полученные нами в этой серии исследований данные также расходятся с результатами изучения условных оборонительных рефлексов у животных. Хансон (Hanson, 1961) наблюдал подавление условных реакций «избегания» у животных, тренируемых

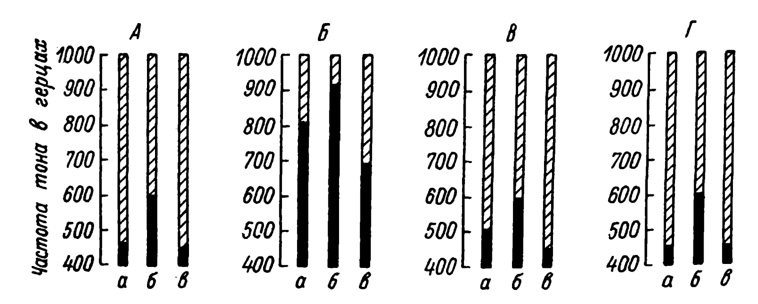


Рис. 57. Изменения генерализации условных оборонительных рефлексов и рефлексов, выработанных на речевом подкреплении в период действия тофранила и адреналина. Результаты исследования четырех больных (*А*, *Б*, *В*, *Г*).

а — до введения препаратов; *б* — после введения адреналина; *в* — в период антидепрессивного действия тофранила. *Заштрихованная часть столбика* — генерализация реакции, выработанной на речевом подкреплении; *черная часть столбика* — то же оборонительной реакции. Тон 400 гц — сигнал оборонительной реакции, тон 1000 гц — сигнал реакции, выработанной на речевом подкреплении.

по Сидмену, а Баббини и соавт. (Babbini et al., 1960) — условных оборонительных реакций, вырабатываемых у крыс в аппарате Миллера—Маурера. Кроме того, тофранил блокировал так называемые условные эмоциональные реакции (Navarro, 1960), уменьшал агрессивность мышей, появившуюся под влиянием длительной изоляции (Cook, Weidley, 1960), а также агрессивность мышей, вызываемую фенамином при групповом их содержании (Лапин, 1966; Лапин и др., 1962). Казалось бы тофранил неизменно угнетает самые разнообразные формы оборонительного поведения. Однако, как показали наши исследования, этот эффект характерен только для антидепрессивного действия препарата. При появлении раздражительности и тревоги оборонительные тенденции поведения, наоборот, резко возрастают. На это указывают не только экспериментальные данные, но и сама клиническая картина этих состояний.

Третья серия опытов, предпринятая по рекомендации И. П. Лапина, была направлена на а н а л и з м е д и а т о р н ы х м е х а н и з м о в с е н с и б и л и з и р у ю щ е г о д е й-

ствия тофранила на активирующие системы мозга при различных его эффектах.

В начале главы уже упоминалось, что высказывались два взгляда на медиаторные механизмы андидепрессивного действия тофранила. Сигг (Sigg, 1959) считал, что тофранил первично и непосредственно воздействует на адренергические структуры мозга, повышая их чувствительность. Броди и его сотрудники (Brodie et al., 1961; Sulser, Watts, 1960) предполагали, что тофранил подавляет активность серотонина и тем самым, устраняя «центральное торможение», вторично активизирует адренергические системы. Иначе говоря, сторонники первой точки зрения связывают антидепрессивное действие тофранила с эрготропной, адренергической системой, а сторонники второй точки зрения — с трофотропной, серотонической системой. Учитывая, что усиление активности адренергических систем головного мозга может вызывать у человека и улучшение настроения, и появление раздражительности и тревоги, представлялось интересным выяснить, не играют ли роль в развитии столь различных эффектов разные медиаторные механизмы.

С этой целью мы выясняли, какой из эффектов действия тофранила (улучшение настроения или появление раздражительности и тревоги) свойствен больному, и исследовали возникающие изменения условно- и безусловнорефлекторной деятельности. Далее в течение трех дней больной получал резерпин в дозе 0.25 мг три раза в день, после чего действие тофранила испытывалось повторно по той же схеме. В постановке этих опытов мы исходили из таких соображений. Известно, что резерпин резко снижает количество серотонина в мозгу (Garratini, 1959; Costa, 1960). Сопоставляя особенности действия тофранила на фоне нормального и уменьшенного резерпином содержания серотонина, мы рассчитывали, хотя бы в самом первом приближении, выяснить, играет ли серотониновый механизм какую-либо роль в эффектах тофранила.

Приведенные исследования показали, что резерпин существенно изменял картину антидепрессивного действия тофранила и значительно меньше влиял на состояние раздражительности и тревоги. После трехдневного приема резерпина введение тофранила уже не сопровождалось у депрессивных больных улучшением настроения, как это было в контрольных опытах. Состояние больных либо вовсе не изменялось, либо появлялось состояние раздражительности и тревоги. Соответственно иными становились и изменения кортикальной деятельности, возникающие после введения тофранила. Характерное для андидепрессивного эффекта улучшение замыкательной функции и усиление активного торможения сменялись изменениями, обычно наблюдавшимися при состояниях раздражительности и тревоги — неустойчивостью, нерегулярностью условнорефлекторной деятельности, усилением

оборонительных реакций и активизацией деятельности больных пунктов. У больных, у которых в контрольных исследованиях тофранил вызывал усиление раздражительности и тревоги, прием указанных доз резерпина заметно не сказывался на эффекте введения тофранила.

В опытах на животных также было обнаружено, что антагонизм между тофранилом и резерпином мало выражен в отношении оборонительных реакций. Так, тофранил устраняет или предупреждает развитие резерпиновой депрессии (Garratini, 1959; Frommel, Fleury, 1959; Haskovec, 1960; Sulser, Watts, 1960; Chen, Bohner, 1961; Maxwall, Palmer, 1961; Sulser et al., 1961), но не снимает угнетения условных оборонительных рефлексов, вызванного резерпином (Sigg, 1959; Theobald, 1959), и не влияет на седативные эффекты резерпина по тесту групповой токсичности фенамина (Лапин, 1963).

Известно, что резерпин может оказывать влияние не только на серотониновые механизмы, но и подавляет активность адренергических систем мозга. В наших опытах, очевидно, выявилось преимущественное действие резерпина на серотониновые механизмы. Об этом свидетельствует тот факт, что в случаях, когда тофранил вызывал раздражительность и тревогу, т. е. состояния тесно связанные с активностью адренергических систем, резерпин не изменял эффекта введения тофранила. Если бы в действии резерпина основную роль играло его влияние на адренергические системы, следовало бы ожидать ослабления раздражительности и тревоги.

Полученные факты позволяют высказать предположение об участии серотониновых механизмов в эффекте тофранила. Возможно, что обеспечиваемое серотонином седативное влияние является компонентом андидепрессивного действия тофранила. Устранение этого седативного компонента резерпином ведет к изменению эффекта введения тофранила, к появлению тревоги и усилению оборонительных тенденций поведения. Следует отметить, что значение седативного компонента в механизме действия тофранила признавали ряд исследователей. Азима, Виспо (Azima, Vispo, 1959) и Ангуаль (Angyal, 1960) даже считали этот компонент основным в механизме антидепрессивного эффекта. Более подробно сказать о значении серотониновых механизмов в действии тофранила трудно. Очевидно лишь, что состояние медиаторных процессов и, в частности, процессов серотониновых неодинаково при различных эффектах тофранила.

Результаты всех трех серий исследований в своей совокупности указывают на следующее различие в физиологических механизмах разных эффектов тофранила. При антидепрессивном действии препарата наряду с сенсибилизацией адренергических структур мозга и усилением активности ассоциативных и неспецифических ядер таламуса происходит подавление активности

гипоталамо-гипофизарной системы, обеспечивающей запуск механизмов стресса. В развитии антидепрессивного эффекта наряду с сенсибилизацией адренергических систем сохраняют свое значение седативные серотониновые механизмы. При состояниях, характеризующихся появлением или усилением раздражительности и тревоги, сенсибилизация адренергических систем оказывается значительно более выраженной и достигается, вероятно, не только путем прямого воздействия на них тофранила, но и косвенным — в результате антагонизма его в отношении серотонина. Такой активации адренергических систем сопутствует запуск цепи эндокринных реакций, лежащих в основе стресса. В этих условиях усиливается деятельность больных пунктов и приобретают черты доминантности оборонительные тенденции поведения.

ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТА ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ ТОФРАНИЛА ОТ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Проведенные исследования показали, что эффект однократного введения тофранила зависит от особенностей психопатологического синдрома. Статистический анализ данных, приведенных в табл. 9, показывает, что фаза адинамии и сонливости наблюдается при всех синдромах примерно с одинаковой частотой. Улучшение настроения наблюдается преимущественно у больных с типической картиной депрессии, а усиление раздражительности — у больных с тревожной и бредовой депрессией, а также у больных с галлюцинаторно-параноидным синдромом. По-видимому, состояние усиления раздражительности легче возникает при тех синдромах, в картине которых выражено усиление оборо-

Таблица 9

Зависимость эффекта введения тофранила от психопатологического синдрома

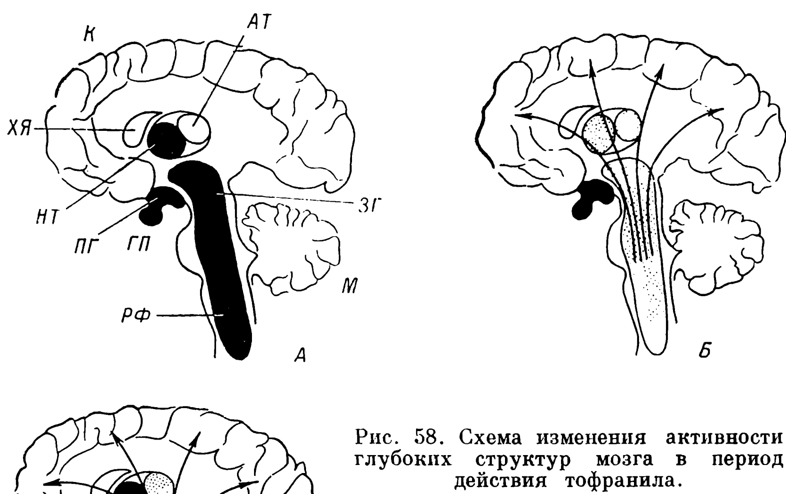
Синдром	Количество исследованных больных	Эффект введения тофранила			
		сонливость	улучшение настроения	усиление раздражительности	без изменений
Типичная депрессия	75	21	45	1	8
Депрессия с тревогой, страхом и ажитацией	23	6	3	8	6
Ипохондрический синдром . .	9	3	6	0	0
Галлюцинаторно-параноидный синдром (с актуальными переживаниями)	9	0	1	6	2
Апато-абулические состояния различного генеза	21	4	5	0	12
Всего	137	34	60	15	28

нительных тенденций поведения и деятельность больных пунктов, т. е. когда можно предполагать повышение функции адренергических систем ретикулярной формации. Подтверждением этому служит тот факт, что после предварительной инъекции адреналина тофранил вызывал состояние раздражительности и тревоги в 18.1% наших исследований, т. е. значительно чаще, чем без предварительного введения адреналина. Это совпадает с наблюдениями ряда авторов, свидетельствующими о взаимном усилении эффектов тофранила и симпатомиметических веществ — адреналина, норадреналина и фенамина (Frommel, 1959; Missere, Tonini, 1959; Zuanazzi, Rognoni, 1959; Babbini et al., 1960; Frommel et al., 1960; Kyrogochi et al., 1960; Stein, Seifter, 1961a, 1961b; Лапин и др., 1962).

Исследователи, изучавшие лечебное действие тофранила при систематическом его применении, отмечали, что эффективность препарата зависит от клинической картины депрессивного состояния. Общепризнано, что наиболее выраженный антидепрессивный эффект тофранил оказывает при эндогенной депрессии, протекающей с психомоторной заторможенностью, чувством безысходности и депрессивным бредом. Лечение различных атипических депрессий, в клинической картине которых имеются или когда-либо наблюдались тревога, страх, беспричинная раздражительность, чувство внутреннего беспокойства, может осложняться развитием ажитации, психомоторного возбуждения, приступами тревоги и страха, появлением дисфорических состояний (неопубликованные данные К. К. Поппе). Существует, следовательно, определенная корреляция между эффектом однократного и систематического применения тофранила. По нашему впечатлению, эффект однократного введения тофранила позволяет часто судить о том, как будет протекать лечение при систематическом применении тофранила. Появление после однократного введения тофранила состояния раздражительности и тревоги часто указывает на целесообразность комбинации тофранила с седативными средствами или на необходимость предварительно провести курс лечения нейролептическими препаратами.

В целом проведенные исследования показали, что однократное введение терапевтических доз тофранила вызывает неоднородный, фазный эффект. Вначале возникает сонливость, далее наступает период улучшения настроения или состояние усиления раздражительности и тревоги. Физиологические механизмы каждого из этих эффектов различны. В период сонливости имеет место угнетение ретикулярной формации ствола мозга и неспецифических систем таламуса и подавление гипоталамо-гипофизарной системы (рис. 58, *А*). В этих условиях обнаруживается подавление условных и безусловных оборонительных рефлексов, сужение

генерализации условных рефлексов, нарушение подвижности нервных процессов, ослабление запаздывающего торможения и затруднение сложных форм кортикальной деятельности. В период улучшения настроения нарастает активность ретикулярных структур ствола, а также ассоциативных и неспецифических ядер таламуса и связанное с этим усиление активирующих влияний



В

Рис. 58. Схема изменения активности глубоких структур мозга в период действия тофранила.

А — период сонливости; *Б* — период улучшения настроения; *В* — период усиления раздражительности и тревоги. *К* — кора больших полушарий; *ХЯ* — хвостатые ядра; *НТ* — неспецифические ядра таламуса; *АТ* — ассоциативные ядра таламуса; *ПГ* — передний гипоталамус; *ЗГ* — задний гипоталамус; *РФ* — ретикулярная формация; *ГП*—гипофиз; *М* — мозжечок. *Черным* обозначены структуры, активность которых подавлена; *точками* — структуры, активность которых усилена.

на кору больших полушарий. Одновременно выявляется блокада гипоталамо-гипофизарной системы (рис. 58, *Б*). При таком распределении активности глубоких структур облегчаются сложные формы работы коры мозга, становится более интенсивным внутреннее торможение, избирательно подавляются условные оборонительные рефлексы и деятельность больных пунктов коры. При состоянии усиления раздражительности и тревоги возбуждению ретикулярной формации сопутствует усиление деятельности гипоталамо-гипофизарной системы (рис. 58, *В*). Активность неспецифических ядер таламуса подавлена. В этом случае наступает ослабление внутреннего торможения, появляется доминантность условных оборонительных рефлексов и усиление деятельности больных пунктов коры.

Полученные данные заставляют также предполагать, что при разных эффектах тофранила неодинаковыми оказываются изменения медиаторных и, в частности, серотониновых механизмов. Различный эффект действия тофранила может зависеть и от особенностей психопатологического синдрома.

Литература

Асланов А. С. и Р. Алнес. 1960. В кн.: 19-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл., ч. 1. Л., стр. 22.
Галенко В. Е. и Р. А. Наджаров. 1961. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 61, стр. 183—185.
Гейнисман Ю. А. 1961. ДАН СССР, т. 141, № 2, стр. 461.
Гейнисман Ю. А. 1962. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 62, стр. 190.
Лапин И. П. 1963. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 63, стр. 613.
Лапин И. П. 1964. Журн. Всесоюзн. химич. общ. им. Д. И. Менделеева, т. 9, стр. 438.
Лапин И. П. 1966. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., стр. 31.
Лапин И. П., Р. А. Хаунина, Е. Л. Шелкунов. 1962. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 62, стр. 183.
Лейбович Ф. А. 1961. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 61, стр. 186.
Машковский М. Д. и А. И. Полежаева. 1959. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 59, стр. 964.
Машковский М. Д., Р. Ю. Илюченок, Р. У. Островская. 1962. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 62, стр. 178.
Михаленко И. Н. 1966. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., стр. 155.
Морозова Т. Н. 1961. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 61, стр. 176.
Тиркельтауб Ю. А. 1963. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 63, стр. 564.
Трауготт Н. Н. и Л. Я. Балонов. 1963. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 63, стр. 552.
Трауготт Н. Н., Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1961. Журн. высш. нервн., деят., т. 11, стр. 814.
Трауготт Н. Н., Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1964. В кн.: Эволюция функций. М.—Л., стр. 186.
Трауготт Н. Н., Л. Я. Балонов, Д. А. Кауфман. 1965. Журн. высш. нервн. деят., т. 15, стр. 42.
Поленов А. Л. и Л. Я. Балонов. 1963. Проблемы эндокринологии и гормонотерапии, т. 5, стр. 40.
Соллертинская Т. Н., Я. Ю. Багров, Л. Я. Балонов. 1965. Журн. эволюц. биохимии и физиол., т. 1, стр. 281.
Хвиливицкий Т. Я. 1966. В кн.: Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. Л., стр. 175.

Alexander L. 1961. Dis. nerv. Syst., v. 22, Sect. 2, p. 14.
Angyal L. 1960. Wien. med. Wschr., Bd. 110, S. 781.
Antal J., J. Biro. 1960. Ther. Ubsch., Bd. 17, S. 358.
Azima H., R. Vispo. 1959. Arch. Neurol. Psychiatr., v. 81, p. 658.
Babbini M., G. Missere, G. Tonini. 1960. In: Le sindromi depressive. Milano, p. 205.
Babbini M., G. Missere, G. Tonini. 1960. In: Techniques for the study of psychotropic drugs. Modena, p. 88.
Borenstein P., M. Dabbah. 1959. Ann. med.-psychol., v. 117, p. 923.
Bradley P., B. Key. 1959. Brit. J. Pharmacol., v. 14, p. 340.

Brodie B., F. Sulser, E. Costa. 1961. Ann. rev. Med., v. 12, p. 349.
Chen G., B. Bohner. 1961. J. Pharmacol. exp. Ther., v. 131, p. 179.
Cook L., E. Weidley. 1960. Fed. Proc., v. 19, p. 22.
Costa E., S. Garattini, L. Valzelli. 1960. Experientia, v. 16, p. 461.
Crepax P., E. Fadiga, A. Volta. 1961. Boll. Soc. ital. Biol. sper., v. 37, p. 181.
Domenjoz R., Theobald W. 1959. Arch. int. Pharmacodyn., v. 120, p. 450.
Fazio M., F. Giberti, C. Loeb. 1958. Minerva Med., v. 49, p. 3143.
Forrest F., I. Forrest. 1960. Amer. J. Psychiat., v. 116, p. 840.
Freyhan F. 1960. Am. J. Psychiat., v. 116, p. 1057.
Frommel E., C. Fleury. 1959. Med. exp. (Basel), v. 1, p. 223.
Frommel E., C. Fleury, J. Schidt-Ginzkey. 1960. Schweiz. med. Wschr., Bd. 90, S. 830.
Frommel E. 1960. Therapie, v. 15, p. 1175.
Frommel E., C. Fleury. 1961. Med. et Hyg., v. 19, p. 52.
Garratini S. 1959. Schweiz. Arch. Neurol., Neurovhir., Psychiat., Bd. 84, S. 169.
Gillette J., J. Dingel, F. Sulser, R. Kuntzman, B. Brodie. 1961. Цит. по: Лапин. 1963.
Häfliger F. 1959. Canad. Psychiatr. Ass. J., v. 4, Suppl., p. 69.
Hanson H. 1961. Fed. Proc., v. 10, p. 396.
Harrer G. 1960. Wien. med. Wschr., Bd. 110, S. 255.
Haskovec L. 1960. Csl. Psychiatr., t. 56, ctp. 184.
Herrmann B., R. Pulver. 1960. Arch. int. Pharmacodyn., v. 126, p. 454.
Himwich H. 1959. In: The effect of Pharmacologic Agents on the Nervous System. Baltimore, p. 370.
Himwich H., W. G. Meter, H. B. Owens. 1959. In: Biological Psychiatry. New York, p. 27.
Hippius H. 1960. Wien. med. Wschr., Bd. 110, S. 260.
Horany B. 1960. Wien. med. Wschr., Bd. 110, S. 748.
Keup W. 1960. J. nerv. ment. Dis., v. 130, p. 146.
Kielholz P. 1963. Nervenarzt, Bd. 4, S. 181.
Kielholz P. 1965. Psychatrische Pharmakotherapie in klinik und Praxis. Bern und Stuttgart.
Kielholz P., A. Battegay. 1958. Schweiz. med. Wschr., Bd. 88, S. 763.
Kiloh L., K. Davison, J. Osselton. 1961. EEG Clin. Neurophysiol., v. 13, p. 216.
Knoll I. 1961. Acta biol med. germ., Suppl., Bd. 1, S. 9.
Kuhn R. 1957. Schweiz. med. Wschr., Bd. 87, S. 1135.
Kurogochi I., H. Nishio, T. Takaga, J. Takebayashi, T. Tsuyioka. 1960. J. Nara med. Ass., v. 11, p. 313.
Lapin I. 1962. Psychopharmacologia, v. 3, p. 413.
Madia A., E. Mirabile. 1959. Riv. sper. Freniat., v. 83, p. 1102.
Maxwell D., H. Palmer. 1961. Nature, v. 191, p. 84.
Meter W. van, H. Owens, H. Himwich. 1959. Canad. Psychiatr. Ass. J., v. 4, Suppl., p. 113.
Missere G., G. Tonini. 1959. Boll. Soc. ital. Biol. sper., v. 35, p. 1115.
Monnier M., P. Krupp. 1959. Schweiz. med. Wschr., Bd. 89, S. 430.
Mörsdorf K., H. H. Bode. 1959. Arch. int. Pharmacodyn., v. 118, p. 292.
Navarro M. 1960. Acta physiol. lat.-amer., v. 10, p.
Penaloza-Rojas J., G. Bach-J.-Rita, H. Rubio-Chevannier, R. Hernandet-Peon. 1961. Цит. по: Лапин. 1963.
Porter R. 1952. Amer. J. Physiol., v. 169, p. 629.
Porter R. 1953. Amer. J. Physiol., v. 172, p. 515.
Rees L. 1960. Nature, v. 186, p. 114.

Remvig J. 1961. Nord. Psykiatr., v. 15, p. 121.
Rothballer A. 1956. Acta neuroveget. (Wien), Bd. 19, S. 179.
Rothlin E. 1961. Hipporrates. Bd. 32, S. 1.
Rubio-Chevannier H., G. Bach-J-Rita, J. Penaloza-Rojas, R. Hernandet-Peon. 1961. Цит. по: Лапин. 1963.
Schindler W., F. Häfliger. 1954. Helv. Chim. Acta, v. 37, p. 472.
Selbach H. 1960. Wien. med. Wschr., Bd. 110, S. 264.
Sigg E. 1959a. Fed. Proc., v. 18, p. 144.
Sigg E. 1959b. Canad. Psychiatr. Ass. J., v. 4, Suppl., p. 75.
Sulser F., B. Brodie. 1961. Biochem. Pharmacol., v. 8, p. 16.
Sulser F., J. Watts. 1960. In: Techniques for the Study of Psychotropic Drugs. Modena, p. 85.
Sulser F., J. Watts, B. Brodie. 1961. Fed. Proc., v. 20, p. 321.
Stein L., Seifter. 1961a. Science, v. 134, p. 296.
Stein L., J. Seifter. 1961b. Fed. Proc., v. 20, p. 395.
Theobald W. 1959. Med. exp. (Basel), v. 1, p. 102.
Tissot R., M. Monnier. 1958. Helvet. physiol. Acta, v. 16, p. 268.
Vernier V. 1961. Dis. nerv. Syst., v. 22, p. 7.
Vilallonga F., E. Fried, J. A. Izquerdo. 1961. Arch. int Pharmacodyn., v. 130, p. 260.
Zetler G. 1960. Dtsch. med. Wschr., Bd. 52, S. 2276.
Zuanazzi G., F. Rognoni. 1959. Atti Soc. lombarda Sci. med. biol., v. 14, p. 305.

Глава 4.

АМИЗИЛ, ИЛИ БЕНАКТИЗИН

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ЕГО ДЕЙСТВИЯ

Амизил был впервые приготовлен в 1936 г. в лаборатории фирмы «Ciba». Ему соответствует наш советский препарат амизил.[1] Это вещество представляет собой хлоргидрат диэтиламиноэтилового эфира бензиловой кислоты и напоминает собою как бы чрезвычайно усложненную и отягощенную привесками молекулу ацетилхолина. Химически оно близко к спазмолитину.

Фармакологическое изучение амизила было начато в 1938 г. Гальперном (Halpern, 1938). В нашей стране наряду с целой группой сходных с ним веществ оно было детально фармакологически изучено П. П. Денисенко (1965). С лечебной целью амизил был впервые испробован и введен в употребление группой датских врачей во главе с Якобсеном (Jacobsen et al., 1955).

Амизил обладает разносторонним действием, но главнейшим является центральное холинолитическое. Блокируя передачу нервных импульсов там, где она происходит за счет ацетилхолина, амизил осуществляет это, по-видимому, за счет конкурентного замещения. Он вступает в связь с холинорецепторами, притом в связь более устойчивую, чем ацетилхолин, и, надолго занимая его место, препятствует действию последнего. Однако не все холинорецепторы чувствительны к амизилу. Его действие сказывается на окончаниях постганглионарных холинергических нервов (атропиноподобный эффект за счет блокады периферических М-холинорецепторов) и почти не выражено в отношении вегетативных ганглиев и нервно-мышечных синапсов соматической мускулатуры (Н-холинорецепторы), хотя медиация там также осуществляется за счет ацетилхолина.

Амизил легко проникает через гемато-энцефалический барьер. Его действие на мозг также связано с преимущественной блокадой

[1] Синонимы: actozine, amitakon, arcadin, beatiline (Италия), benactina, cafron, cevanol, диазил (СССР), lucidil, nervatil, neurobenzile, nutinal (Англия); parason (Бельгия), parpon, phobex (США), procalm, steikon, suavitil (Дания, Англия, США, Швеция), tranquilline, valladan.

центральных М-холинорецепторов. Он хорошо устраняет вызванный ареколином (М-холиномиметик) мышечный тремор, но не влияет на судороги, связанные с действием никотина на Н-холинорецепторы (Денисенко, 1961, 1965). Электроэнцефалографические исследования не обнаружили какого-либо специфического действия амизила на электрическую активность мозга. Однако оказалось, что амизил устраняет изменения электрической активности, вызванные ацетилхолином и ареколином, и не влияет на изменения, вызванные никотином (Денисенко, 1961, 1965).

Дозы амизила, оказывающие выраженное центральное действие, вызывают лишь умеренный периферический эффект (Аничков, 1960).

Амизил не кумулирует, он малотоксичен, обладает большой терапевтической широтой. Его центральное действие у людей обнаруживается после приема 2—8 мг (0.04—0.2 мг/кг веса), а для мышей — 100 мг/кг веса.

Биохимические исследования показали, что амизил в дозах, даже значительно превышающих те, которые оказывают выраженный центральный эффект, не влияет ни на содержание ацетилхолина в мозгу, ни на активность в нем моноаминоксидазы (МАО). Только очень большие дозы амизила (около 10 мг/кг веса) угнетают МАО и вызывают накопление серотонина (Vitek, Rusanek, 1960; Лушина, 1962; Старых, 1962). Увеличение содержания ацетилхолина обнаружено при еще больших дозах — 25 мг/кг веса (Giarman, Pepeu, 1962), а при летальных дозах (175 мг/кг) и его содержание резко падает (Fink, 1963).

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА ДЕЙСТВИЯ АМИЗИЛА

Первое описание психофармакологического действия амизила принадлежит Якобсену и соавт. (Jacobsen et al., 1955). Впоследствии оно было дополнено другими исследователями (Munkvad, 1955; Plichet, 1955; Beresford, 1956; Coady, Jewesbury, 1956; Davies, 1956; Raymond, Lucas, 1956; Kinross-Wright, Moyer, 1957; Бамдас, 1960; Швец, 1963; Авруцкий, 1964; Столяров, 1964). В этих работах выяснялась терапевтическая эффективность препарата при лечении неврозов и некоторых психозов, в частности, неврозоподобной и вялотекущей шизофрении.

Клинические наблюдения показали, что после приема 2—4 мг наблюдается «успокоение без сонливости», которое особенно бывает выражено на фоне тревожного состояния у лиц, постоянно обо всем беспокоящихся, мнительных, всегда ждущих неприятностей, страдающих навязчивыми страхами. В этих случаях амизил способен даже улучшить настроение и повысить работоспособность. Эйфории при этом, однако, не бывает.

При бóльших дозах (4—15 мг) появляется «леность без сонливости», хочется лежать, не открывая глаз, не двигаясь и не думая

ни о чем. Речь и мышление замедляются. Возникают своеобразные провалы в мыслительном процессе — теряется нить мыслей, говорящий вдруг забывает, о чем он только что говорил и что должен сказать дальше. Медлительность обнаруживается и в движениях. Ощущается тяжесть в конечностях, особенно в ногах. К этому присоединяются странные и непонятные ощущения: руки и ноги кажутся то «одеревяневшими», «ватными», то как будто «расчлененными на части». Появляется субъективное чувство расслабления мышц без действительного снижения их тонуса (амизил не устраняет ни патологической мышечной ригидности, ни писчего спазма, ни тиков, ни клонусов). Мышечная сила объективно не снижается, но все поднимаемые предметы кажутся отяжелевшими. Неврологический осмотр не обнаруживает нарушения двигательных координаций. Почерк не меняется. Однако некоторые сложные и быстрые движения (игра на рояле, печатание на пишущей машинке) заметно нарушаются. Неврологические приемы исследования не обнаруживают также нарушений глубокой или поверхностной чувствительности. Может наблюдаться легкое головокружение.

После приема 4 мг амизила и более обычно сказывается и его периферическое атропиноподобное действие — появляется сухость во рту, расширяются зрачки и возникают нарушения аккомодации (трудно читать мелкий шрифт), ощущается сердцебиение (без значительной тахикардии).

Седативное действие амизила своеобразно: в отличие от барбитуратов, аминазина и резерпина он не вызывает сонливости, не влияет на артериальное давление, частоту пульса и температуру тела.

В редких случаях было отмечено атипичное действие амизила. Резко усиливалась тревога, появлялся страх, боязнь сойти с ума, ипохондричность, недоверчивое и даже враждебное отношение к врачу. Особенно к такой реакции оказались склонны истеричные субъекты.

В 1958 г. чешский психиатр Войтеховский с соавторами (Vojtechovsky et al., 1958) описал случай отравления амизилом. Одна женщина приняла 1300 мг этого препарата. Развился острый психоз, по картине своей представлявший нечто среднее между алкогольным делирием (белой горячкой) и психозом при отравлении атропином (беленой). Наблюдался аментивно-делириозный синдром с неясным сознанием, зрительными галлюцинациями, тревогой и страхом, двигательным беспокойством и кататоническими явлениями. Исход был благоприятным.

Этот случай послужил для чешских психиатров толчком к изучению экспериментальных амизиловых психозов. Один молодой врач в целях такого эксперимента принял 200 мг бенактизина. Через 15 мин. возникли яркие энтопические явления, гиподинамия и атаксия. К концу первого часа появились зрительные

иллюзии, тревога, адинамия и афония. Далее развился острый психоз, продолжавшийся около 12 час. Наблюдался делириозный синдром со зрительными и слуховыми галлюцинациями, профессиональным бредом, кататоническими явлениями и последующей амнезией (Grof, Vojtechovsky, 1958). Описание психоза было дано коллегой этого энтузиаста-исследователя, так как самонаблюдение стало невозможным на высоте психического расстройства.

Тогда было проведено исследование на добровольцах, получавших по 40—75 мг бенактизина (Bultasova et al., 1960; Vojtěchovský et al., 1960; Rýsanek et al., 1962; Бажин, 1967). При этой дозе сознание не нарушалось и сохранялась способность к самонаблюдению и хороший контакт с окружающими. В течение 4—12 час. наблюдались зрительные галлюцинации и иллюзии, среди которых доминировало нарушение пространственного зрения. Наблюдались также кататонические явления, гиподинамия, апраксия, дизартрия. Вегетативные явления существенно не отличались от тех, которые обычно наблюдаются при использовании гораздо меньших доз бенактизина.

Благодаря работам Войтеховского и соавторов амизил был включен в число психотогенных или психомиметических средств, а именно — в группу делирогенов. Однако делирогенное действие очень больших доз амизила, видимо, связано не только и даже не столько с его центральным холинолитическим эффектом, сколько с тем, что такие дозы могут угнетать моноаминоксидазу в мозгу и вызывать накопление в нем серотонина. Теми же авторами было обнаружено, что на высоте экспериментального амизилового психоза резко падает выделение с мочой 5-гидроксииндолуксусной кислоты — основного продукта обмена серотонина. Как только психоз завершается, это вещество выделяется с мочой даже в увеличенном количестве, отражая, видимо, разрушение накопившегося серотонина.

Все предшествующие описания относятся к действию амизила при пероральном или подкожном его применении, т. е. когда всасывание его осуществляется постепенно и также постепенно нарастает его концентрация в крови.

Внутривенное введение амизила в дозе 2 мг/кг веса вызывает у животных (кошек) в первые 10—15 мин. реакцию страха и общий мышечный тремор, которые затем сменяются обычным седативным действием (Денисенко, 1961). У людей внутривенный способ введения был впервые испробован Файнком (Fink, 1960). Амизил вводился больным психозами сразу после электросудорожного припадка. При этом оказалось, что внутривенное введение 1—5 мг вызывало двигательное беспокойство, возбуждение, раздражительность. П. П. Денисенко и М. О. Стернин (1961) для премедикации хирургического наркоза вводили больным внутривенно сходный с амизилом препарат — метамизил. Через 3—4 мин. наступало короткое головокружение, речь становилась

невнятной, возникали афатические нарушения, появлялось беспокойство, испуганное выражение лица, расширялись зрачки. Позже наступало полусонное состояние и апатия. Первоначальные явления были тягостны для больных и в дальнейшем, чтобы избавиться от них, метамизил вводили в сочетании с промедолом, сульфатом магния и димедролом.

Я. Ю. Багров, Д. А. Кауфман, А. Е. Личко вводили амизил внутривенно в дозе 2 и 4 мг в виде 0.1%-го водного раствора. Исследования проведены у 55 реконвалесцентов в психиатрической клинике. Амизил 111 раз вводился в дозе 2 мг и 28 раз (у 16 лиц) в дозе 4 мг. При внутривенном введении амизила отчетливо выступила двуфазность его действия.

Первая фаза проявляется через 1—3 мин. Она характеризуется тревогой, иногда чувством страха и ощущением острого соматического дискомфорта. Это ощущение трудно сформулировать («плохо что-то», «беспокойно внутри», «что-то сделалось со мной», «что-то случилось во мне»). Отличительная черта амизиловой тревоги состоит в том, что она сочетается с обездвиженностью, с застывшим выражением лица. При неврологическом осмотре обнаруживается только расширение зрачков и легкий интенционный тремор мышц. Пульс учащен, но хорошего наполнения. Артериальное давление как систолическое, так и диастолическое повышается. Первая фаза длится 10—15 мин.

Во второй фазе страх, тревога, «внутреннее беспокойство» исчезают. Однако чувство дискомфорта может сохраниться. Жалобы обычно приобретают более конкретный характер: «руки и ноги отяжелели», «все тело отяжелело», «даже дышать трудно». Сохраняется обездвиженность, застывшее маловыразительное лицо. При внешнем побуждении движения совершаются неохотно, начинаются с задержкой и осуществляются с замедлением. Движения по собственной инициативе почти отсутствуют. Однако иногда появляются многократно повторяемые движения — сжимаются и разжимаются кулаки, сгибаются и разгибаются руки в локтях и ноги в коленных и тазобедренных суставах. Этим движениям дается стереотипное объяснение: «захотелось проверить, подчиняются ли руки и ноги моей воле».

Обычный неврологический осмотр обнаруживает только небольшое расширение зрачков, иногда легкий интенционный тремор мышц. Тонус мышц не изменяется. Мышечную силу проверить трудно из-за упорного отказа совершать всякое усилие. Проприоцептивная чувствительность не страдает. Сухожильные рефлексы не изменены. Патологических рефлексов не появляется. Иногда бывают жалобы на легкое головокружение. Мозжечковые пробы (пяточно-коленная, пальце-носовая) не обнаруживают каких-либо нарушений двигательных координаций. Заметна только медлительность движений. Во второй фазе действия амизила пульс немного учащен. Артериальное давление, повышенное

на первой фазе, теперь нормализуется и даже может опуститься несколько ниже исходного уровня. Бывают жалобы на сердцебиение. Тоны сердца не изменены. Длительность второй фазы при использованной нами дозировке препарата была 30—40 мин. У некоторых больных после фазы дискомфорта наблюдалось повышение настроения. Они отмечали, что чувствуют себя лучше, чем до введения бенактизина.

БЕЗУСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ И ВЕГЕТАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

Ориентировочный рефлекс, как это было отмечено П. П. Денисенко (1965) в опытах на крысах, угнетается при применении относительно больших доз (5—10 мг/кг веса). Оборонительные рефлексы затормаживаются легче. Хотя защитные движения при раздражении электрическим током у крыс сохранены, повторные болевые раздражения не влекут за собой, как обычно, длительной «реакции ярости» (Jacobsen, Sonne, 1955; Larsen, 1955). Если пару крыс поместить в клетку, через пол которой время от времени пропускается электрический ток, то крысы вскоре яростно набрасываются друг на друга. Но получившие амизил животные, отдергивая при раздражении лапы от пола, в паузах лежат спокойно, не проявляя агрессии к сородичу. Вегетативная реакция у кошек на появление собаки резко ослабевает (Денисенко, 1965). Действие амизила на пищевые безусловные рефлексы специально не изучалось. На половую активность амизил действует угнетающим образом — у кошек сокращается время течки, снижается влечение (Денисенко, 1965).

Н. Н. Трауготт и Д. А. Кауфман было отмечено, что у людей после внутривенного вливания 2—4 мг амизила во время первой фазы его действия обнаруживается заметное понижение порога оборонительной реакции на электрокожное раздражение. На второй фазе величина порога не отличается от контроля. Во время обеих фаз действия обнаруживается ослабление безусловнорефлекторных сердечно-сосудистых реакций на разного рода раздражения — электрокожное, холодовое, запах нашатырного спирта, сдавление каротид.

По литературным данным, картина вегетативных изменений после приема или подкожного введения амизила в дозе 4—8 мг и более соответствует эффекту атропина. Появляется сухость во рту, расширяются зрачки, несколько учащается пульс. Артериальное давление существенно не меняется. При больших дозах амизила появляется также характерная для действия атропина гиперемия лица (Vojtěchovský et al., 1960). Интересно отметить, что вегетативные сдвиги после приема очень больших доз амизила (с целью вызвать экспериментальный психоз) имели не только

ту же направленность, но и ту же степень выраженности, как после приема умеренных доз.

Исследования Я. Ю. Багрова и А. Е. Личко показали, что после внутривенного введения амизила вегетативные сдвиги на первой и второй фазах его действия отличаются друг от друга. На первой фазе с развитием тревоги и чувства острого соматического дискомфорта возникает выраженная тахикардия (до 100—130 в мин.) и повышается систолическое и диастолическое давление. В отдельных случаях это повышение доходило до высоких величин (до 200/120 мм рт. ст.). Период повышения давления был очень непродолжителен. Через 2—3 мин. давление уже начинало понижаться и через 20—30 мин. достигало исходной величины. Одновременно ослабевала и тахикардия. Если первая фаза действия амизила была клинически не выражена, то и подъема давления могло не быть. Вторая фаза действия амизила не сопровождается заметными гемодинамическими сдвигами. Может наблюдаться небольшое учащение пульса. Артериальное давление существенно не меняется. Интересной, хотя и редкой, особенностью эффекта амизила являлась его способность вызывать гипертермические реакции. Повышение температуры до 37.5—38° обычно сопровождалось ощущением жара и потоотделением, но могло проходить для больного и незамеченным. Подобного рода реакции, как правило, наблюдались через несколько часов после введения препарата.

УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

Опыты на животных показали, что очень малые дозы амизила могут несколько увеличить условные реакции и упрочить дифференцировки. Однако даже дозы, еще не сказывающиеся на поведении животного, вызывают увеличение латентного периода условных двигательных реакций, уменьшение их величины, растормаживание дифференцировок. При больших дозах условные реакции вовсе исчезают. Все это относится как к пищевым, так и к оборонительным условным реакциям, как к вегетативным, так и к двигательным рефлексам (Jacobsen, Sonne, 1955; Денисенко, 1961, 1965; Селиванова, 1961). Насколько амизил подавляет у животных образование новых условных связей, остается неясным, так как данные об этом противоречивы (Kiesewetter, Müller, 1959; Reventlow, 1959).

Влияние амизила на условнорефлекторную деятельность у человека было изучено Н. Н. Трауготт и Д. А. Кауфман (1966). Ими было обнаружено, что после внутривенного введения амизила, в первой фазе действия, при наличии выраженной тревоги могут на время исчезнуть все предварительно выработанные условные двигательные реакции, при меньшей выраженности этой фазы обнаруживается растормаживание дифференцировок, а поло-

жительные рефлексы могут осуществляться нерегулярно. Выработка новых рефлексов крайне затруднена. Во второй фазе выступает иной тип нарушений. Самым выраженным и самым длительным эффектом является удлинение латентного периода условных двигательных реакций. Он может возрастать в несколько раз. Увеличение латентного периода держится до 2 час. и более, в то время как все другие проявления действия амизила при применявшейся дозировке (2—4 мг) исчезают через 40—50 мин. Эта особенность действия амизила на моторику делает понятным основанное на эмпирическом опыте предостережение датских и английских психоневрологов: не давать амизила водителям транспорта.

Удлинение латентного периода, однако, почти не выявляется при испытании условных двигательных реакций на последовательный комплекс раздражителей, где реакция должна быть отсрочена до появления последнего компонента комплекса. Это позволяет думать, что амизил специально угнетает пусковой механизм условнорефлекторных движений, первоначальный «запуск» произвольного движения. Кроме того, при изучении условных двигательных реакций наблюдалось уменьшение их величины, усиление последовательного торможения и отрицательной индукции. Условные двигательные реакции могли осуществляться нерегулярно (обычное пояснение испытуемого «не успеваю»), сопровождаться излишними сопутствующими движениями головы и конечностей. Простые дифференцировки существенно не нарушались. Дефект коркового торможения выявлялся на более трудной пробе — на запаздывающих рефлексах. Хотя латентный период условных двигательных реакций удлинен, но запаздывание как выработанный тормозной процесс оказывается нарушенным: исчезает строгая приуроченность движения к заданному моменту, латентный период очень колеблется. На один сигнал могут быть двукратные движения — одно с меньшим, другое с большим, чем необходимо, латентным периодом. Дефект коркового торможения мог обнаруживаться также в виде растормаживания дифференцировок на последовательный комплекс раздражителей. При проведении словесного эксперимента выяснилось, что латентный период словесных реакций возрастает в значительно меньшей степени, чем реакций двигательных. Качество ответов заметно не страдает. Ранее было отмечено, что при выполнении разного рода психологических тестов обнаруживается удлинение времени реакции, увеличение числа ошибок, «снижение самоконтроля» (Larsen, 1955; Laurence, Pond, 1958).

Функция запечатления следов, по наблюдениям Н. Н. Трауготт и Д. А. Кауфман, резко нарушается. Условные рефлексы, выработанные в период действия бенактизина, сохраняются плохо или не сохраняются вовсе. Резко ухудшается также запоминание демонстрированных сюжетных картинок, воспроиз-

ведение собственных ответов в ассоциативном эксперименте. Эти нарушения памяти обнаруживаются как непосредственно вслед за предъявлением заданий, так и в более отдаленные сроки.

СЕНСОРНЫЕ ФУНКЦИИ

Наши исследования показали, что внутривенное введение 2—4 мг амизила существенно не изменяет ни абсолютных порогов слуха, ни результатов речевой аудиметрии. Однако эти же дозы препарата заметно ухудшают способность выделять тональные и речевые сигналы на фоне «белого шума». При введении больших доз амизила, вызывающих появление слуховых галлюцинаций, Е. Ф. Бажин (1967) наблюдал определенную последовательность в изменении различных характеристик слуха. Сначала снижались дифференциальные пороги слуха, несколько повышался уровень разборчивости речи и возрастало время обратной адаптации к звуковой нагрузке. Позже, уже в период выраженных галлюцинаторных симптомов, обнаруживалось повышение порогов маскировки в отношении тональных и речевых сигналов и резко ухудшалась разборчивость речи при относительно сохранном тональном слухе.

МОТОРИКА

Нарушения моторики, отчетливо видные при клиническом наблюдении, стали предметом специального анализа, для которого Н. Н. Трауготт и Д. А. Кауфман использовали методики нейро-психологического обследования, применяемые для топической диагностики моторных нарушений.

К прежним данным о том, что амизил не влияет ни на тонус мышц, ни на мышечную силу, был добавлен ряд новых фактов. Оказалось, что он не вызывает нарушений кинестетического анализа, даже таких тонких проприоцептивных дифференцировок, как способность отличать небольшие изменения угла сгибания конечности. Не было обнаружено ни мозжечковых нарушений (туловищная атаксия, адиадохокинез, нистагм, скандированная речь и др.), ни расстройств, связанных с дисфункцией стриопаллидарной системы (гиперкинезы, скованность, изменение сопутствующих и выразительных движений и т. д.). Не было выявлено также нарушений той сферы моторного праксиса и гнозиса, которые обнаруживаются при поражении левой теменной доли (не утрачивалась способность воспроизвести заданную позу, не нарушались право-левая ориентировка, пальцевой гнозис и праксис, способность совершать символические движения, не нарушался план рисунка при задании нарисовать что-либо и т. п.). Специальные тесты на выявление нарушений функций теменной области правого полушария не испытывались. Однако

среди жалоб больных встретились характерные для патологии правой теменной доли нарушения схемы собственного тела. Таким образом, множество сложных функций коры мозга, в построении которых чрезвычайное значение имеет кинестетический анализ, также оказались ненарушенными.

Было обнаружено, тем не менее, что амизил вызывает резкие и однотипные нарушения высших моторных функций. Но все эти нарушения касаются определенной сферы моторики — прежде всего той, которую в современной психоневрологии принято обозначать как динамический праксис. Крайне затрудняется или становится совсем невозможным осуществление цепи из различных чередующихся друг с другом движений. Затруднение сказывается или в крайнем замедлении перехода от одного движения к другому или в том, что начинает многократно повторяться одно из движений. Часто обнаруживается застывание в позе, соответствующей одному из заданных движений. Эти нарушения выявляются и при клинических испытаниях динамического праксиса (например, при выполнении пробы, когда требуется поочередно ударять кулаком, ладонью и ребром кисти), и в процессе выполнения ранее выработанных и упроченных цепных двигательных рефлексов в виде попеременного нажимания на баллон разными пальцами. Особенно грубо нарушается выполнение заданий, требующих бимануальной координации. Становится понятным наблюдение клиницистов, впервые исследовавших действие амизила, что уже от малых его доз нарушается способность играть на рояле или печатать на пишущей машинке.

Таким образом, при действии амизила на первый план выступают двигательные стереотипии, персеверации, застойность двигательных реакций. Все эти моторные нарушения напоминают те расстройства, которые возникают при локальном поражении премоторных областей мозга.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА

Электроэнцефалографические исследования были начаты почти одновременно с клиническим изучением амизила (Berger et al., 1956; Coady, Jewesbury, 1956; Hess, Jacobsen, 1957; Ильюченок, 1965). Отмечено, что амизил оказывает у человека синхронизирующее действие, усиливая альфа-ритм. При малых дозах бывает выражен и десинхронизирующий эффект. При экспериментальных амизиловых психозах, вызванных приемом больших доз этого препарата, начинал доминировать сравнительно низковольтный тета-ритм 5—6 в сек. (Vojtěchovský et al., 1960). Внутривенное введение 1—5 мг амизила после электросудорожного припадка у больных психозами вызывало полную десинхронизацию электрической активности в периоде, когда регистрировалась высокоамплитудная медленная дельта-активность.

В периоде, когда наблюдался резко усиленный, экзальтированный альфа-ритм, та же инъекция значительно его уменьшала и вызывала частичную десинхронизацию (Fink, 1960).

В. Л. Деглин и А. Е. Личко исследовали влияние внутривенного введения 2—4 мг амизила у 10 испытуемых-реконвалесцентов психиатрической клиники. Обнаружено, что через 1—2 мин. после введения препарата наступала десинхронизация электрической активности (рис. 59, *Б*). Она продолжалась около 15—20 мин. и была выражена как на фоне тревоги, беспокойства и острого соматического дискомфорта, так и в периоде, когда эти явления уже проходили. Явления десинхронизации электрической активности наблюдались также в тех, случаях, когда тревога и беспокойство не возникали вовсе и действие амизила сказывалось лишь постепенно нарастающим двигательным оцепенением.

Характерных изменений во второй фазе действия амизила обнаружить не удалось. Картина электрической активности могла не отличаться от исходной или могла сохраняться возникшая на первой фазе десинхронизация. Во второй фазе действия препарата также обнаруживаются заметное увеличение альфа-ритма и его урежение, появление тета-ритма, на фоне которого изредка могли появляться разряды из двух-трех дельта-волн (рис. 60, *Б*).

Нами было исследовано также действие различных афферентных стимулов: одиночных и ритмических световых вспышек, звуковых щелчков, чистых тонов разной высоты, тактильных раздражений и запаха нашатырного спирта. Выяснилось, что десинхронизирующее действие всех этих раздражителей после введения амизила существенно не меняется. Только у 4 из 10 испытуемых обнаружилось, что во второй фазе действия амизила эти раздражители иногда оказывали не десинхронизирующее, а, наоборот, синхронизирующее действие, провоцируя разряд альфа-волн. Эффект этот был непостоянен.

Оценивая действие амизила при внутривенном введении человеку, можно заметить, что только вторая фаза его действия может рассматриваться как проявление его холинолитического эффекта как центрального, так и периферического (в меньшей степени). Первая фаза по всем своим проявлениям соответствует картине чрезвычайного возбуждения симпато-адреналовой системы: чувство тревоги и внутреннего беспокойства, резкая тахикардия и подъем артериального давления и т. п. Эта симптоматика полностью соответствует той, которая наблюдается у человека при внутривенном введении адреналина или норадреналина. Все эти феномены возникают остро, через 1—2 мин. после вливания амизила, на протяжении секунд достигают максимума

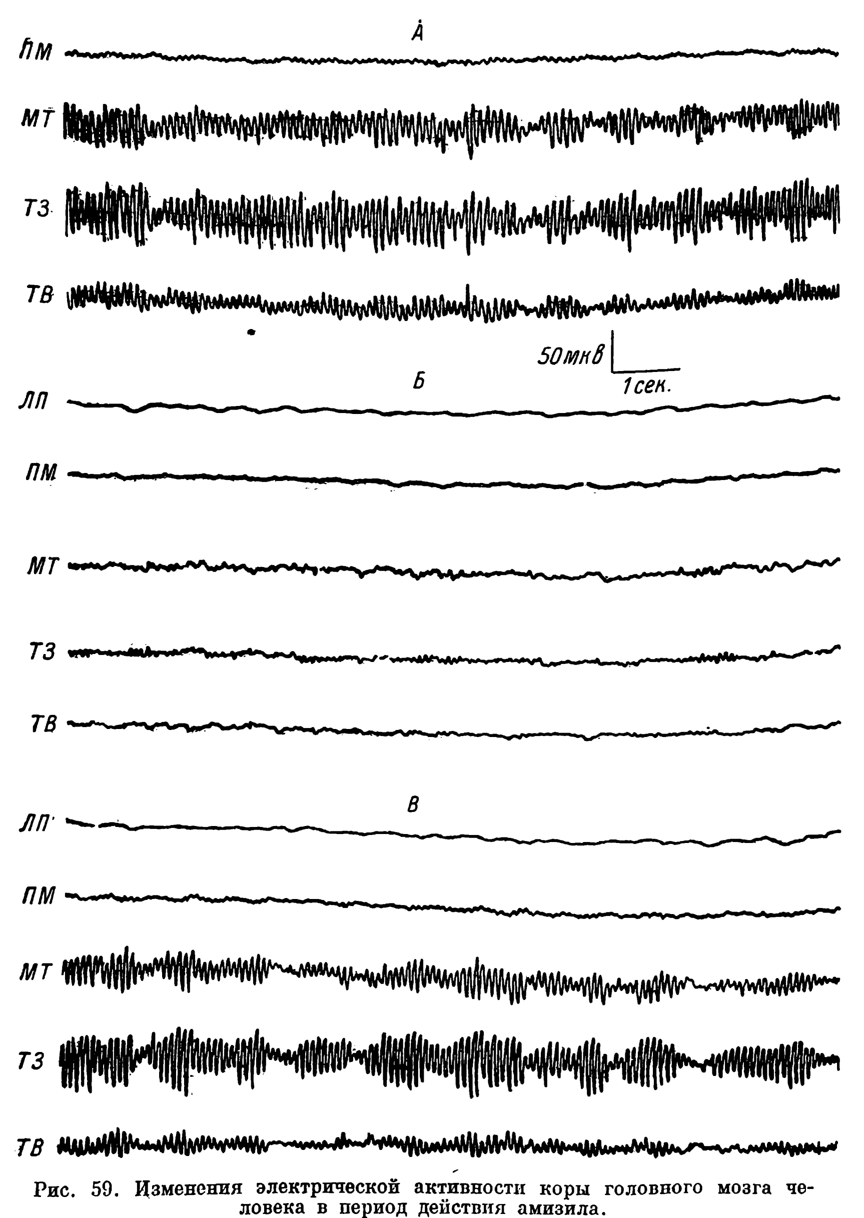


Рис. 59. Изменения электрической активности коры головного мозга человека в период действия амизила.

А — до, *Б* — через 10 мин., *В* — через 30 мин. после введения препарата. Отведения: *ЛП* — лобно-премоторные, *ПМ* — премоторно-моторные, *МТ* — моторно-теменные, *ТЗ* — теменно-затылочные, *ТВ* — теменно-височные.

и затем прогрессивно ослабевают, исчезая за 15—20 мин. Нет никаких фармакологических данных, которые позволили бы предположить, что амизил, помимо холинолитического действия, оказывал бы еще и непосредственный адреномиметический эффект. По-видимому, первая фаза действия амизила при внутривенном введении связана с тем, что быстрое наводнение всего кровяного русла холинолитическим веществом (при внутривенном введении 2—4 мг амизила его расчетная концентрация в крови будет 40—80 мкг%) внезапно выключает значительную часть холи-

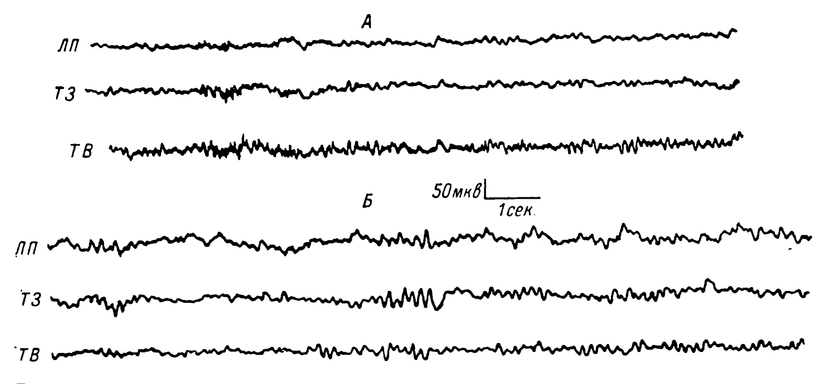


Рис. 60. Изменения электрической активности коры головного мозга человека в период действия амизила.

А — ЭЭГ до введения амизила; *Б* — через 40 мин. после его введения. Остальные обозначения те же, что на рис. 59.

нергической иннервации. В результате этого равновесие между холинергическими и адренергическими системами резко нарушается и выявляется преобладание симпато-адреналовой системы. Это преобладание оказывается относительным, без абсолютного повышения ее тонуса и без абсолютного увеличения катехоловых аминов в крови. Тотчас же включаются регуляторные механизмы и через непродолжительный отрезок времени равновесие устанавливается на новом, более низком уровне. При пероральном и подкожном введении амизил всасывается в кровь постепенно, такого резкого толчка обычно не бывает, и описанная первая фаза не наблюдается.

В пользу высказанного предположения говорит еще один клинический факт. Первая фаза действия амизила особенно выражена в тех случаях, где в исходном состоянии можно допустить повышенный тонус симпато-адреналовой системы — при состояниях тревожного напряжения, у лиц с начальным проявлением гипертонической болезни. Известно, что сразу после электрошока тонус этой системы также повышен, а содержание катехол-

аминов в крови возрастает. Введение амизила внутривенно тотчас вслед за электрошоком вызывает резкое двигательное возбуждение и психическое беспокойство (Fink, 1960).

Я. Ю. Багров и А. Е. Личко обнаружили, что первая фаза действия амизила при внутривенном введении может быть лишь частично предотвращена предварительной инъекцией симпатолитических средств — например, симпала или диваскола. Если бы амизил на первой фазе оказывал непосредственное симпатомиметическое действие, то следовало бы ожидать большей эффективности этих препаратов. Оказалось, однако, что первая фаза действия амизила, так же как и вторая фаза его действия, может быть полностью предотвращена инъекцией эзерина или галантамина, т. е. средств холиномиметических, препятствующих холинолитическому действию амизила. Таким образом, предотвращая эффект холинолитический, удается освободиться и от первой симпатомиметической фазы. Изучение второй, специфически холинолитической, фазы действия амизила заставляет обратить внимание на некоторые особенности центральных проявлений этого действия. Относительно небольшие изменения фоновой электроэнцефалограммы, полная сохранность реакции десинхронизации на афферентные стимулы, отсутствие заметных изменений со стороны реакции усвоения ритмов не позволяют рассматривать амизил как вещество со специальным действием на стволовые или таламические неспецифические тонизирующие системы, т. е. наделить амизил свойством, которым обладают почти все известные в настоящее время психофармакологические средства. Надо заметить, что фармакологические данные о подавлении амизилом реакции десинхронизации на афферентные стимулы (Rinaldi, Himwich, 1955; Маслова, 1959; Денисенко, 1965) получены при использовании его в дозах, во много раз больших, чем те, которые применяются в клинике и употреблялись в наших исследованиях.

Наблюдающиеся во второй фазе действия амизила нарушения относительно тонких и сложных высших функций (нестойкость образованных условных рефлексов, ухудшение памяти, затруднение при выделении полезного сигнала из шума) объяснить трудно. Возможно, что эти изменения связаны не с ослаблением восходящих активирующих влияний, а с непосредственным действием препарата на кору мозга, где, как известно, преобладающими являются холинореактивные системы. Данные аудиометрии и изучения кинестетического анализа свидетельствуют о том, что специфические афферентные пути амизил оставляет незатронутыми.

Характерное для действия амизила выключение центральных М-холинолитических систем прежде и сильнее всего сказывается на двигательных функциях, особенно на динамическом праксисе

и на «запуске» произвольных движений. Известно, что именно в центральном механизме «запуска» произвольных движений ведущей является роль М-холинергических аппаратов, в то время как на периферии передача возбуждения с двигательного нерва на поперечнополосатую мышцу целиком осуществляется за счет Н-холинергических рецепторов. Эти данные заставляют предположить, что ослабление ориентировочных и оборонительных рефлексов под влиянием амизила является следствием избирательного угнетения их эффекторного, двигательного звена. Данные аудиометрии и отсутствие изменений порогов отчета об электрокожном раздражении говорят против возможности угнетения рецепторного звена. Тонус «оборонительного центра» в значительной мере определяется системой заднего гипоталамуса, которая является системой преимущественно адренергической. Вряд ли можно думать об угнетающем действии амизила на эту систему.

По-видимому, иным является механизм угнетения полового рефлекса. Оно обнаружилось и в клинических (Барыкина, Исаев, Вельшикаев — цит. по: Денисенко, 1965; Малкина и Розовский, 1962), и в экспериментальных (Денисенко, 1965) исследованиях. Этот рефлекс связывают с преимущественно холинергической системой переднего гипоталамуса. Однако клинические наблюдения не дают указаний на угнетение пищевого рефлекса, также связанного с этой системой. С угнетающим действием амизила на всякого рода инстинктивные влечения, видимо, связано и его свойство облегчать абстинентный синдром при лишении наркоманов наркотика (Денисенко и Гурвич, 1962; Show, Rickels, 1962). Эта область использования амизила как средства, подавляющего влечения, возможно, окажется одной из самых плодотворных для его использования в психоневрологии.

Амизил как средство для лечения неврозов нашел пока весьма ограниченное применение. Показания оказались относительно узкими, стойкость эффекта невелика. При неврозах амизил наиболее показан для устранения «персистирующей тревоги», навязчивых опасений, тревожной суетливости, болезненной нерешительности (Jensen, 1955; Munkvad, 1955; Raymond, Lucas, 1956). Этот вид тревоги, по-видимому, по своим нервным механизмам, существенно отличается от реакции тревоги при всякого рода стрессе. Трудно сказать, почему амизил с его преимущественно центральным М-холинолитическим действием подавляет именно этот вид тревоги. В иных случаях амизил малоэффективен, а при истерии дает ухудшения (Raymond, Lucas, 1956). Легко возникающие при лечении амизилом побочные эффекты, сами по себе неопасные, но тягостные для больных, сделали амизил малопопулярным средством для лечения неврозов.

Сведения о лечении амизилом психозов, сперва весьма обнадеживающие (Beresford, 1956), вскоре сменились отзывами, более

сдержанными (Маркова, 1959; Бамдас, 1960; Абрумова, 1961; Случевский, 1962). Здесь требуется еще дальнейшее изучение и уточнение показаний.

Литература

Абрумова А. Г. 1961. В кн.: Вопросы социальной и клинической психоневрологии. М., стр. 142.
Авруцкий Г. Я. 1964. Современные психотропные средства и их применение в лечении шизофрении. М.
Аничков С. В. 1960. В кн.: Тр. Инст. экспер. медицины, Ежегодник за 1959 год. Л., стр. 212.
Бажин Е. Ф. 1967. Клинико-аудиометрическое исследование слуховых галлюцинаций при некоторых психических заболеваниях. Дисс. М.
Бамдас Б. С. 1960. Журн. невропатол. и психиатрии, т. 60, стр. 1042.
Денисенко П. П. 1961. Журн. высш. нервн. деят., т. 11, стр. 730.
Денисенко П. П. 1965. Центральные холинолитики (Фармакология и клиническое применение). Л.
Денисенко П. П. и И. Я. Гурвич. 1962. В кн.: Тр. Ленингр. общ. невропатол. и психиатр., т. 9, Л., стр. 464.
Денисенко П. П. и М. О. Стернин. 1961. Вестн. хирургии, т. 86, № 4, стр. 93.
Ильюченок Р. Ю. 1965. Нейро-гуморальные механизмы ретикулярной формации ствола мозга. М.
Лушина Н. И. 1962. Вопр. мед. химии, № 3, стр. 256.
Малкина М. Г. и А. М. Розовский. 1962. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение. Л., стр. 80.
Маркова Е. Н. 1959. В кн.: Тр. Ленингр. общ. невропатол. и психиатр., т. 5, Л., стр. 233.
Маслова М. Н. 1959. В кн.: Матер. IX съезда Всесоюзн. общ. физиол., биохим. и фармакол., т. 2, стр. 173.
Селиванова А. Т. 1961. В кн.: Матер. 9-й Всесоюзн. фармакол. конфер. Свердловск, стр. 233.
Случевский Ф. И. 1962. В кн.: Фармакология новых седативных средств и их клиническое применение, Л., стр. 56.
Старых Н. Т. 1962. Бюлл. экспер. биол. и мед., № 10, стр. 76.
Столяров Г. В. 1964. Лекарственные психозы и психомиметические средства. М.
Трауготт Н. Н. и Д. А. Кауфман. 1966. В кн.: 21-е совещ. по пробл. высш. нервн. деят. Тез. и реф. докл. М.—Л., стр. 296.
Швец Ф. 1963. Фармакодинамика лекарств с экспериментальной и клинической точки зрения. Изд. 3, Братислава, т. 1.

Beresford D. 1956. Brit. Med. J. № 4965, p. 480.
Berger F., C. Hendley, T. E. Lynes. 1956. Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., v. 92, № 3, p. 563.
Bultasová H., S. Grof, E. Horáčková, E. Kuhn, K. Ryšánek, V. Vítek, M. Vojtěchovský. 1960. Českoslov. psychiatr., Rôcn. 16, № 1, str. 14.
Coady A., E. Jewesbury. 1956. Brit. Med. J., № 4965, p. 485.
Davies E. 1956. Brit. Med. J., № 4965, p. 480.
Fink M. 1960. EEG Clin. Neurophysiol., v. 12, № 2, p. 359.
Fink Z. 1963. Časopis. lékařů českých. Rôcn. 102, číslo 12, str. 305.
Giarman N., G. Pepeu. 1962. Brit. J. Pharmacol., v. 19, № 2, p. 226.
Grof S., M. Vojtěchovský. 1958. Českoslov. psychiatr., Rôcn. 14, № 6, str. 369.
Halpern B. 1938. Arch. Int. Pharmacol., v. 59, p. 149.

Hess G., E. Jacobsen. 1957. Acta pharmacol. toxycol., v. 13, p. 125, 135.
Jacobsen E., H. Kehlet, V. Larsen, I. Munkvad, K. Skinhj. 1955. Acta psychiatr. neurol. scandinav., v. 30, № 4, p. 627.
Jacobsen E., E. Sonne. 1955. Acta pharmacol. toxycol., v. 11, № 2, p. 135; № 3, p. 310.
Jensen. 1955. Цит. по: Coady, Jewesbury. 1956.
Kiesewetter R., M. Müller. 1959. Pharmazie. Bd. 14, № 2, S. 84.
Kinross-Wright V., J. Moyer. 1957. Amer. J. Psychiatr., v. 114, № 1, p. 73.
Larsen V. 1955. Acta pharmacol. a. toxycol., v. 11, № 4, p. 405.
Laurence D., D. Pond. 1958. Brit. Med. J., № 5072, p. 700.
Munkvad I. 1955. Acta psychiatr. et neurol. scandinav., v. 30, № 5, p. 729.
Plichet A. 1955. Presse med., v. 63, № 84, p. 1784.
Raymond M., C. Lucas. 1956. Brit. Med. J., № 4973, p. 952.
Reventlow I. 1959. Acta pharmacol. toxycol., v. 16, № 2, p. 136.
Rinaldi F., H. E. Himwich. 1955. Arch. Neurol. Psychiatr., v. 73, № 4, p. 387, 396.
Ryšánek K., O. Šmahel, R. Šmahelová, V. Vítek, M. Vojtěchovský. 1962. Activitas nervosa superior, v. 4, № 3—4, p. 422.
Snow L., K. Rickels. 1962. Amer. J. Psychiatr., v. 119, № 5, p. 475.
Vítek V., K. Ryšánek. 1960. Nature, v. 186, p. 244.
Vojtěchovský M., V. Vítek, K. Ryšánek, H. Bultasová. 1958. Experentia. v. 14, f. 11, p. 422.
Vojtěchovský M., K. Rýsánek, V. Vítek. 1960. Psychiatr. Neurol. (Basel), v. 139, p. 406.

Глава 5.

БЕМЕГРИД, ИЛИ МЕГИМИД. КЛИНИКА И НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ АНТИДЕПРЕССИВНОГО ДЕЙСТВИЯ

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПРЕПАРАТА

Бемегрид[1] относится к производным 2,6-диоксопиперидина; он может рассматриваться так же как производное альфа-кетоглутаровой кислоты. По химическому строению он представляет 2,6-диоксо-4-метил-4-этилпиперидин, или бета-метил-бета-этил-глутаримид. Бемегрид обнаруживает значительное сходство с небарбитуровым снотворным ноксироном, отличаясь от него иным расположением этильной группы и отсутствием группы C_6H_5. Бемегрид плохо растворим в воде и эфире, трудно растворяется в спирте. Он выпускается только для парентерального введения.

Бемегрид ранее никогда в качестве психофармакологического средства не использовался. Впервые в 1965 г. один из авторов настоящей монографии — Я. Ю. Багров — высказал предположение, что бемегрид может обладать антидепрессивным действием. При испытании препарата на депрессивных больных это предположение полностью подтвердилось. Поскольку описание психофармакологического действия бемегрида приводится впервые, мы считали необходимым в этой главе более подробно изложить клинику однократного действия бемегрида и результаты экспериментального изучения механизмов его действия.

Бемегрид используется медицинской практикой сравнительно недавно. В 1954 г. его предложил австралийский фармаколог Шоу в качестве антидота барбитуратов (Shaw et al., 1954; Shaw, 1955; Shaw, McCallum, 1955; Gerschon et al., 1966; Shaw, 1957). Шоу обратил внимание на сходство бемегрида с андидотом морфина дaптазолом. В эксперименте на животных он обнаружил, что бемегрид укорачивает барбитуровый сон и устраняет электрическую активность коры, характерную для барбитуратов. Эти данные были подтверждены многочисленными исследованиями в эксперименте на животных и в клинике. Бемегрид сразу же нашел

[1] Синонимы: NP-13, ahypnon, etimid, mikedimide, methertharmide, glutamisol, malysol, megibal, eukraton.

широкое применение в анестезиологии как средство для выведения из хирургического наркоза, а также в реанимационной практике для борьбы с барбитуровыми отравлениями.

Вопреки первоначально высказанному предположению, что этот препарат является специально антагонистом барбитуратов (Shaw et al., 1954; Cass, 1956; Planta, Klinger, 1956; Havers, Lindop, 1957; Naine, Dinmore, 1958; Зайцева, 1961), выяснилось, что он оказывает защитное действие при отравлении наркотиками и не барбитурового ряда (Kimura, Richards, 1957; Stille, 1958; New and nonofficial drugs, 1963; Сгибнева и др., 1965). Отмечено также, что бемегрид ускоряет выход из тяжелых гипоксемических состояний, в том числе и в случаях, считавшихся необратимыми (Зольников и др., 1962). В настоящее время бемегрид рассматривают как центральный аналептик, сходный по действию с коразолом и другими аналогичными препаратами, но с более быстрым и сильным действием (Havers, Lindop, 1957; Kimura, Richards, 1957; Boyan et al., 1958; Marmer, 1959; Ериванцев и Сваджян, 1963; Ериванцев и др., 1964). В последние годы в связи с более осторожным отношением к использованию аналептиков высказывается сомнение в целесообразности применения бемегрида (New and nonofficial drugs, 1963; Foldes et al., 1965).

Подобно другим аналептикам, бемегрид обладает судорожным действием, что было отмечено еще в первом сообщении Шоу. В 1956 г. Делей и соавторы показали, что бемегрид провоцирует на электроэнцефалограмме патологическую активность у больных эпилепсией, и предложили использовать этот препарат для диагностики эпилепсии (Delay et al., 1956). Тем самым была открыта новая сфера применения бемегрида. Большое количество исследований, проведенных в связи с этим на больных эпилепсией, органическими заболеваниями головного мозга, психически больных и здоровых людях позволили подробнее охарактеризовать ряд клинических эффектов бемегрида, осложнения, изменения электрической активности мозга, а также уточнить оптимальные и допустимые дозы.

Бемегрид при барбитуровых отравлениях вызывает усиление витальных сосудистых и дыхательных рефлексов (Shaw, 1957), учащение и усиление дыхания (Planta, Klinger, 1956; Marmer, 1959), центральный прессорный эффект (Shaw, 1957; Robson, Stacey, 1962), мозговую вазодилатацию (Söderberg, 1958; Molnar, Poor, 1963), усиление двигательной активности и повышение мышечного тонуса (Havers, Lindop, 1957; Coirault et al., 1962). Отмечается также слабо выраженное гипогликемическое и гипотермическое действие (Robson, Stacey, 1962). Препарат повышает общую возбудимость и чувствительность к внешним раздражителям (Ackner, 1959). Пробуждающий эффект бемегрида при барбитуровом отравлении проявляется мгновенно, еще в период введения, но действие препарата обычно кратковременно, так

что для выведения из достаточно глубокого наркотического состояния приходится прибегать к повторным вливаниям.

Большинство авторов отмечает, что введение бемегрида в умеренных дозах ненаркотизированным людям никаких клинических эффектов не вызывает. При передозировках могут наблюдаться сердцебиение, головокружение, тошнота и рвота, гиперемия кожных покровов, эритематозная сыпь, звон в ушах, боли в конечностях, тремор, подергивание мышц вокруг глаз, рта, гиперрефлексия (Planta, Klinger, 1956; Shaw, 1957; Havers, Lindop, 1957; Ibbertson et al., 1957; Margerison, 1958; Bingle, 1958; Wada et al., 1962). При введении больших доз больным с барбитуровыми отравлениями наблюдались сосудистые коллапсы (Söderberg, 1958; Benassi, Bertoilotti, 1959). Наиболее частым следствием значительной передозировки препарата являются судорожные припадки.

Сведения о влиянии бемегрида на психическую сферу очень скудны. Вскоре после начала применения препарата появилось сообщение о психомиметическом действии бемегрида. Ларсен (Kjaer-Larsen, 1956) при лечении бемегридом барбитуровой интоксикации наблюдал у 15 из 50 больных делириозное состояние и назвал бемегрид галлюциногеном. Шоу и его сотрудники объясняли данные Ларсена тем, что он лечил наркоманов и что делирий возник у них вследствие барбитуровой абстиненции. Шоу проверил действие препарата в психиатрической клинике, давая большие дозы бемегрида как совместно с барбитуратами, так и сами по себе. Галлюциногенного действия обнаружено не было. В 1959 г. Ларош и соавторы сообщили о случае делирия, длившемся в течение полутора часов у больного с тяжелым барбитуровым отравлением, получившим 40 мг бемегрида (Laroche et al., 1959). Других сообщений о возможности провоцирования бемегридом психотических состояний мы в литературе не нашли. В хирургической клинике отмечено успокаивающее действие бемегрида на возбужденных больных и активирование заторможенных больных (Зольников и др., 1962). При введении больших доз здоровым людям наблюдалось в некоторых случаях появление тревоги, субъективного чувства возбуждения и необычное (но не психотическое) поведение (Margerison, 1958).

В связи с применением бемегрида для провоцирования эпилептиформной активности было получено много данных о влиянии этого препарата на электрическую активность мозга. Эти исследования показали, что бемегрид вызывает сдвиги фоновой активности не только у больных эпилепсией, но и у здоровых людей. Как правило, у здоровых изменения носят симметричный двусторонне-синхронный характер. Различают изменения спонтанной активности двух типов — непароксизмальные и пароксизмальные (Sellden, 1964a, 1964b).

Среди непароксизмальных изменений большинство авторов отмечает сдвиг в сторону медленной активности. При этом одни

исследователи утверждают, что замедляется основной исходный ритм (Coirault et al., 1956; Rodin et al., 1958; Cohen et al., 1960; Blomberg et al., 1961). Другие авторы находят, что частота исходного альфа-ритма не меняется, но появляются или увеличиваются в количестве медленные колебания (Drossopoulo et al., 1956; Bingle, 1958; Margerison, 1958; Sellden, 1964a, 1964b). Наблюдается также общее возрастание вольтажа и усиление исходной активности (Margerison, 1958; Sellden, 1964). Пароксизмальные изменения наступают при больших дозах и сходны с таковыми при эпилепсии. К ним относятся генерализованные вспышки высокоамплитудных медленных волн (Margerison, 1958; Bingle, 1958; Sellden, 1964), острые волны и пики (Sellden, 1964), а также комплексы пик-волна и полипик-волна (Drossopoulo et al., 1956; Rodin, et al., 1958; Green, Fink, 1958). При фотостимуляции и гипервентиляции пароксизмальные эпилептиформные разряды провоцируются или усиливаются (Coirault et al., 1956; Bingle, 1958; Green, Fink, 1958; Margerison, 1958; Cohen et al., 1960).

Интересные данные получены в экспериментах на животных. При введении больших доз бемегрида отмечено более раннее возникновение гиперсинхронных разрядов в тел- и диэнцефалоне по сравнению с ромбэнцефалоном (Gastaut, 1958; Rodin et al., 1958). Возрастают вызванные потенциалы в специфических и ассоциативных полях, появляются разряды последействия (Naquet et al., 1956). При раздражении ретикулярной формации у животных, которым предварительно введен бемегрид, наблюдаются десинхронизация фоновой активности и уменьшение вызванных потенциалов (Naquet et al., 1956).

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных бемегриду, механизм его действия остается неясным. Гасто (Gastaut, 1958) полагает, что судорожное действие бемегрида объясняется тем, что он в первую очередь активирует таламические неспецифические системы и в меньшей степени неспецифические каудальные стволовые структуры. Антагонизм барбитуратов и бемегрида некоторые авторы считают следствием противоположного влияния этих препаратов на ретикулярную формацию (Planta, Klinger, 1956). Двигательные эффекты, свойственные бемегриду, связывают с повышением тонуса гамма-системы (Coirault et al., 1962).

Электроэнцефалографические исследования позволили установить допустимые для человека дозы препарата. Оказалось, что индивидуальная чувствительность к бемегриду у различных людей неодинакова. Побочные эффекты и неприятные субъективные ощущения появляются обычно при дозах, больших, чем дозы, вызывающие изменения биоэлектрической активности мозга. Серьезные осложнения (гиперкинезы, припадок и т. п.) наступают при дозах, в несколько раз превышающих дозу, достаточную для изменения электрической активности. Наиболее подробное

изучение дозировок бемегрида при повторных парентеральных введениях здоровым людям провел Селден (Sellden, 1964). Он нашел, что пороговая доза первых непароксизмальных сдвигов электрической активности мозга составляет 56 ± 27 мг, а порог пароксизмальных изменений — 75 ± 32 мг. Близкие цифры указывают и другие авторы (Bingle, 1958; Ellebjerg, Jacobsen, 1961). Маргерисон (Margerison, 1958) вводил до 150 мг бемегрида здоровым людям и не наблюдал выраженных побочных эффектов и осложнений. Родин и соавторы (Rodin et al., 1958) вводили здоровым людям и психически больным до 250 мг бемегрида и также не отметили клинических осложнений, хотя на электроэнцефалограмме выявлялись выраженные пароксизмальные разряды. Эллебьерг и Якобсен (Ellebjerg, Jacobsen, 1961) предлагают для провоцирования латентной патологии рассчитывать дозу бемегрида по формуле: 100 мг $\frac{\text{вес тела}}{65}$. Следовательно, даже в случаях скрытой патологии доза около 100 мг является безопасной. При повторных введениях одинаковых доз бемегрида здоровым людям эффект остается прежним. При барбитуровых отравлениях вводятся значительно большие дозы (до 600—800 мг). Вопрос о допустимых количествах для приема внутрь почти не исследован. Шоу и его сотрудники (Gerschon et al., 1956) в течение нескольких недель давали психически больным по 600 мг бемегрида внутрь. Авторы не обнаружили никаких клинических эффектов, а равно не наблюдали и никаких осложнений. Данных о хронической интоксикации при повторных введениях бемегрида нет (New and nonofficial drugs, 1963). Таким образом, дозу бемегрида 50—100 мг внутривенно, судя по данным литературы, можно считать практически безвредной и легко переносимой.

КЛИНИКА АНТИДЕПРЕССИВНОГО ЭФФЕКТА ОДНОКРАТНОГО ВВЕДЕНИЯ БЕМЕГРИДА

Мы вводили бемегрид в дозе 50—100 мг внутривенно (10—20 мл 0.5%-го раствора). Для того чтобы получить более полное представление об эффекте бемегрида, мы не ограничились определенной нозологической единицей и однотипным депрессивным синдромом, а изучали его действие при разнообразных депрессивных синдромах, возникающих при различных психических заболеваниях. Кроме того, для контроля бемегрид вводился и больным без депрессии (маниакально-депрессивный психоз в светлом промежутке, болезнь Альцгеймера, шизофрения с кататоническим и галлюцинаторно-параноидным синдромами). Поскольку у недепрессивных больных никакого клинически видимого эффекта не обнаружено, в дальнейшем на результатах исследования этих больных мы останавливаться не будем. Всего исследовано 49 больных. У 31 больного действие бемегрида про-

слеживалось однократно, 18 больным препарат вводился повторно (до 6 раз). Всего в наших исследованиях было проанализировано 79 случаев внутривенного введения бемегрида.

Положительный эффект введения бемегрида был получен в 71% исследований, при этом в 32% депрессивная симптоматика в период максимального действия полностью снялась. Это улучшение статистически высоко достоверно. В отличие от аналептического и судорожного действия бемегрида, проявляющегося мгновенно еще в период введения препарата, антидепрессивный эффект возникал не сразу и развивался постепенно. Первые признаки улучшения психического состояния появлялись не ранее чем через 10—15 мин.; чаще — через 20—30 мин. Максимальное улучшение наблюдалось обычно через 1—2 часа после введения бемегрида. В единичных случаях антидепрессивный эффект был отставленным и проявлялся через несколько часов. Действие препарата было длительным, приблизительно около суток. Иногда эффект сохранялся до 2—3 суток.

Картина антидепрессивного эффекта, как правило, была однотипной. Улучшение обычно начиналось с исчезновения двигательной и речевой заторможенности. Подавленные, малоподвижные больные, избегавшие контакта с окружающими, погруженные в свои переживания, начинали отвечать на вопросы — вначале скупо, затем более развернуто. Взгляд утрачивал скорбное выражение, оживлялась и становилась умиротворенной мимика, скованная поза сменялась более удобной, убыстрялся темп движений. Постепенно больные становились более инициативными в беседе, речь и мимика приобретали свойственную им до болезни экспрессию, иногда появлялась и жестикуляция, часто можно было увидеть улыбку.

Субъективное чувство улучшения появлялось несколько позже первых признаков двигательного и речевого оживления. На вопросы о самочувствии больные вначале отвечали неуверенно («кажется легче стало»), но вскоре начинали говорить об улучшении настроения по собственной инициативе, причем их высказывания были очень определенными и эмоционально насыщенными. Больные отмечали в первую очередь чувство значительного облегчения (наиболее часто можно было услышать слово «отпустило»). Типичными были заявления: «настроение светлее. . . тоска отпустила. . . камень с души свалился», «еще ни разу не было так легко, все стало ярким, радостным», «я была стесненная, сжатая, а теперь стала свободнее, веселее». Больные отмечали подъем сил, веру в себя, говорили о желании вернуться к работе, заняться делом. Прилив энергии, появление стеничности являлись характерными особенностями действия бемегрида. Больные, считавшие себя совершенно никчемными и ни на что не способными людьми, после вливания бемегрида могли говорить о своей силе воли, умении преодолевать преграды, добиваться намеченной цели.

Наряду с изменением самооценки появлялось критическое отношение к болезни. Больные начинали воспринимать депрессию как состояние для них чуждое, в прошлом несвойственное, высказывали уверенность в скором выздоровлении. Изменялся характер переживаний. Беспричинную тоску, чувство всеобщей катастрофы сменяли реальные заботы о себе и близких, смягчалось ощущение болезненной бесчувственности. Исчезало также столь характерное для депрессивных больных чувство неполноценности. Почти от всех больных можно было услышать, что «в голове прояснилось», «стала умнее», «начала лучше понимать». Во многих случаях исчезало или смягчалось постоянно мучавшее больных чувство тревоги. Проходила раздражительность, свойственная некоторым депрессивным больным. Такие больные отмечали, что они стали спокойнее, «терпеливее». На высоте эффекта больные отмечали появление аппетита, просили покормить их. Существенно изменялось поведение больных на отделении. Они становились общительными, уравновешанными, деятельными, активно работали на трудотерапии, хорошо ели.

Тем разительнее был контраст после окончания действия бемегрида. Вновь возвращались тоска и уныние, подавленность, идеи малоценности. Больные опять погружались в свои переживания, ухудшался контакт с окружающими. Несколько дольше держалось двигательное оживление, но и заторможенность возвращалась в прежнем объеме. Воспоминания об огромном облегчении оставались очень яркими. Больные высказывали сожаление об его утрате и просили снова ввести им бемегрид. При повторных введениях бемегрида антидепрессивное действие, как правило, воспроизводилось вновь. В случае, когда первая процедура была безуспешной, последующие давали также незначительный эффект.

У трех больных мы наблюдали временную смену депрессивного состояния гипоманиакальным. У одной из них, больной с тяжелой депрессией, гипоманиакальное состояние возникало трижды — после каждого вливания бемегрида. Оно развивалось постепенно, достигало максимума через 6—8 час. после введения бемегрида и держалось более двух суток. На высоте эффекта больная становилась болтливой, назойливой, подшучивала над окружающими, плясала, громко распевала песни, хохотала, много ела. К концу третьих суток депрессия возвращалась к прежнему уровню.

У четырех больных вливание бемегрида вызвало ухудшение психического состояния. У двух больных оно спровоцировало тяжелый меланхолический раптус, причем у одного из них раптус возникал дважды после каждого введения бемегрида. У других двух больных отмечалось усиление тревоги, не доходящее до ажитации. Следует отметить, что в некоторых исследованиях с хорошим антидепрессивным эффектом непосредственно после вливания наблюдалось кратковременное усиление тревоги. Как правило, это были больные с тревожно-депрессивным синдромом.

Таблица 10

Оценка основных симптомов депрессии и тяжести депрессивного синдрома в целом до и после введения бемегрида

Особенности психопатологического состояния	Оценка тяжести симптомов депрессии в баллах		Отношение балльной оценки после инъекции к исходной (в %)
	до введения бемегрида	после введения бемегрида	
Настроение .	3.18±0.11	1.16±0.20	36
Общительность .	1.50±0.08	0.44±0.11	29
Интересы	2.10±0.08	0.97±0.13	46
Нарушения мышления	1.09±0.10	0.54±0.10	50
Подвижность	1.69±0.11	0.35±0.11	21
Проявления тревоги . . .	1.35±0.14	0.69±0.14	51
Общая тяжесть депрессии	1.82±0.07	0.68±0.11	37

Для количественной оценки величины антидепрессивного действия бемегрида и объективного суждения о влиянии препарата на основные симптомы депрессии мы наряду с клиническим наблюдением использовали шкалу Ю. Л. Нуллера (Нуллер, 1964; Михаленко и Нуллер, 1966). Эта шкала предусматривает оценку в баллах как тяжести главных психопатологических симптомов депрессии в отдельности, так и тяжести депрессии в целом. Максимальная тяжесть депрессивного состояния по данной шкале составляет 3.5 условных единиц. Положительным антидепрессивным эффектом мы считали снижение общей тяжести депрессии не менее чем на 0.5 условных единиц. Табл. 10, которая составлена по данным всех исследований независимо от эффекта бемегрида, показывает, что тяжесть депрессии после введения препарата значительно уменьшается. Существенно редуцируются все основные симптомы депрессии ($p < 0.001$). В то же время выраженность различных депрессивных симптомов уменьшается после введения бемегрида неодинаково Сильнее всего сказывается действие бемегрида на двигательной заторможенности и общительности больных. В меньшей степени бемегрид влияет на чувство тревоги и депрессивные идеи. Интересно, что выраженность главного симптома депрессии — сниженного настроения — ослабляется в той же степени, что и выраженность депрессивного синдрома в целом.

Как указывалось, в 23% исследований введение бемегрида эффекта не дало либо он был незначительным, а в 6% после введения бемегрида наблюдалось ухудшение. Статистический анализ табл. 11 и 12 показал, что и для этих больных характерно уменьшение двигательной заторможенности, причем в той группе, где введение бемегрида было неэффективным, это уменьшение достоверно. В группе больных, где введение бемегрида вызвало

Таблица 11

Оценка основных симптомов депрессии и тяжести депрессивного синдрома в группе больных без эффекта или с незначительным эффектом введения бемегрида

Особенности психопатологического состояния	Оценка тяжести симптомов депрессии в баллах	
	до введения бемегрида	после введения бемегрида
Настроение	3.27±0.20	3.07±0.19
Общительность	1.53±0.15	1.47±0.17
Интересы	2.27±0.14	2.27±0.14
Нарушения мышления	1.13±0.22	1.13±0.22
Подвижность	1.67±0.25	1.07±0.23
Проявления тревоги	1.67±0.27	1.67±0.27
Общая тяжесть депрессии	1.92±0.14	1.78±0.16

ухудшение (табл. 11), утяжелялись все основные симптомы депрессии (кроме двигательной заторможенности), но в наибольшей степени это относится к тревоге.

Таблица 12

Оценка основных симптомов депрессии и тяжести депрессивного синдрома в группе больных с ухудшением состояния после введения бемегрида

Особенности психопатологического состояния	Оценка тяжести симптомов депрессии в баллах	
	до введения бемегрида	после введения бемегрида
Настроение	3.50±0.28	4.25±0.48
Общительность	1.75±0.48	2.25±0.48
Интересы	2.00±0.40	2.25±0.48
Нарушения мышления	1.00±0.35	1.50±0.86
Подвижность	2.25±0.25	1.75±0.63
Проявления тревоги	2.25±0.48	3.75±0.25
Общая тяжесть депрессии	2.12±0.28	2.62±0.36

Действие бемегрида испытывалось на больных с разной тяжестью депрессии (от 0.5 до 3.33 условных единиц по шкале Ю. Л. Нуллера). Антидепрессивный эффект не всегда находился в точном соответствии с исходной тяжестью депрессии. Мы наблюдали случаи, когда при тяжелой депрессии (оцененной баллом 2.67) депрессивная симптоматика полностью снималась, в то время как при относительно легком депрессивном состоянии (оцененном 1 баллом) улучшение не наступило. Однако в большинстве

случаев можно было отметить, что эффект введения бемегрида зависит от исходного состояния. Так, у больных с невыраженной депрессивной симптоматикой (до 1 условной единицы) депрессия, как правило, снималась полностью либо развивалось гипоманиакальное состояние. У больных с тяжелой депрессией (свыше 3 условных единиц) антидепрессивный эффект был невыражен, а иногда бемегрид вызывал ухудшение. Табл. 13 показывает, что зависимость эффекта от исходной тяжести депрессии выступает достаточно рельефно ($p < 0.05$). О тесной зависимости эффекта от исходной тяжести депрессии свидетельствует и высокий коэффициент корреляции между оценками депрессии до и после введения бемегрида ($r = 0.85 \pm 0.07$, $p < 0.001$).[2]

Таблица 13

Зависимость эффекта введения бемегрида от исходной тяжести депрессии

Исходная тяжесть депрессии (в баллах)	Оценка тяжести депрессии (в баллах) после введения бемегрида
От 0.50 до 1.00	0.06±0.17
» 1.10 » 1.50	0.38±0.13
» 1.60 » 2.00	0.64±0.18
» 2.10 » 2.50	0.72±0.21
» 2.60 » 3.00	2.04±0.63

Мы проанализировали действие бемегрида в зависимости от формы заболевания и особенностей депрессивного синдрома. Оказалось, что бемегрид наиболее эффективен при депрессивной фазе маниакально-депрессивного психоза и депрессивных состояниях, возникающих у больных с соматогенным психозом. Препарат совершенно неэффективен при депрессивных состояниях, наблюдающихся при шизофрении (табл. 14).[3] Различие в действии бемегрида при депрессивных состояниях у больных шизофренией и больных другими формами психозов достоверны ($\chi^2 > 4$, $p < 0.05$). Неодинаково действие бемегрида и при различных типах депрессии независимо от диагноза. Так, хороший эффект наблюдался у подавляющего большинства больных с чистым меланхолическим синдромом (типичной депрессией) и астено-депрессивным синдромом. Малоэффективным оказался бемегрид при тревожно-депрессивном и депрессивно-параноидном синдромах (табл. 15). Различие

[2] Применение этого показателя в данном случае оправдано, ибо распределение больных по тяжести депрессии и по выраженности эффекта приближается к нормальному.

[3] Из табл. 14 и 15 исключены формы заболеваний, где количество наблюдений не превышает 5.

Таблица 14

Зависимость эффекта введения бемегрида от формы заболевания

Диагноз	Количество исследований	
	с ухудшением и без эффекта	с выраженным улучшением
Инволюционный психоз	8	15
Маниакально-депрессивный психоз	3	15
Органические и травматические заболевания головного мозга	4	8
Соматогенный психоз	1	9
Шизофрения	5	0

эффекта между типичной и астенической депрессиями, с одной стороны, и тревожно-депрессивным и депрессивно-параноидным синдромами, с другой, высокодостоверно ($\chi^2 > 18$, $p < 0.001$). Все же, как видно из табл. 15, у определенной части больных, тревожных и параноидных, также наступало улучшение.

Таблица 15

Зависимость эффекта введения бемегрида от особенностей депрессивного синдрома

Синдром	Количество исследований	
	с ухудшением и без эффекта	с выраженным улучшением
Типичная депрессия	4	27
Астено-депрессивный синдром	3	14
Тревожно-депрессивный синдром	7	3
Депрессивно-параноидный синдром	7	3

Побочные эффекты бемегрида наблюдались редко и были маловыражены. Закономерных изменений артериального давления и пульса мы не обнаружили. Некоторые больные в течение нескольких минут после введения препарата испытывали чувство опьянения; некоторые больные жаловались на головокружение. Кроме того, в отдельных случаях отмечались несильные головные боли, появление тремора, чувство похолодания конечностей. У одной больной, в прошлом перенесшей травму черепа, мы наблюдали состояние, близкое к эпилептиформному. Больная плакала,

жаловалась на плохое самочувствие, потемнение в глазах, головную боль, чувство онемения конечностей. У нее наблюдались спонтанные встряхивания тела, астазия-абазия, гемигипостезия и неравномерность сухожильных рефлексов. Эти явления прошли через 1 час после введения бемегрида, и вскоре обнаружился выраженный антидепрессивный эффект. У одной больной в течение 1.5 час. отмечались клонические подергивания и крупный тремор тела и конечностей, у двух больных в течение нескольких минут наблюдались подергивания угла рта. Эти явления, вероятно, также должны быть отнесены к предсудорожным. Лишь в одном случае — у больной без депрессии (шизофрения с кататоническим ступором) — при введении обычной дозы (50 мг) бемегрида мы наблюдали появление развернутого судорожного припадка. Возможно, имело значение пониженное питание больной и слишком быстрое введение препарата.

Как говорилось выше, бемегрид вводился нескольким больным без депрессии. У этих больных он либо вовсе не оказывал никакого действия, либо отмечалось кратковременное галлюцинаторное возбуждение.

В целом изучение клинического действия разовых введений бемегрида позволяет сделать следующие выводы. Доза 50 мг внутривенно достаточна для получения отчетливого антидепрессивного эффекта у большинства депрессивных больных. Эта доза практически безопасна и не вызывает серьезных осложнений. Наиболее эффективны однократные введения бемегрида при астенодепрессивном и типичном меланхолическом синдромах в депрессивной фазе маниакально-депрессивного психоза и у больных с соматогенным психозом. Менее эффективен бемегрид у больных с тревожно-депрессивным и депрессивно-параноидным синдромами. Бемегрид неэффективен при депрессивных синдромах, наблюдающихся у больных шизофренией. Наиболее выражено действие бемегрида на окраску настроения, двигательную сферу, общительность больных. В меньшей степени препарат влияет на тревогу и депрессивные идеи. В отдельных случаях он может усиливать тревогу и вести к ухудшению состояния. Эффект разовых внутривенных вливаний бемегрида длителен и воспроизводится при повторных введениях препарата. Выраженность антидепрессивного эффекта зависит от исходной тяжести депрессии.

Сравнение эффекта разовых введений бемегрида и тофранила оставляет впечатление, что действие бемегрида более выражено и длительно и характеризуется большим нарастанием стеничности, активности и общительности. От эффекта внутривенных введений амитал-натрия действие бемегрида отличается отсутствием эйфории, двигательной расторможенности, развязности и эмоционального отреагирования. Все сказанное выше позволяет надеяться, что бемегрид окажется эффективным при курсовом лечении депрессивных больных и сможет занять место в ряду антидепрессивных препаратов.

БЕЗУСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ И ВЕГЕТАТИВНЫЕ ФУНКЦИИ

После введения бемегрида безусловные сосудистые и дыхательные реакции на сдавление областей бифуркации сонных

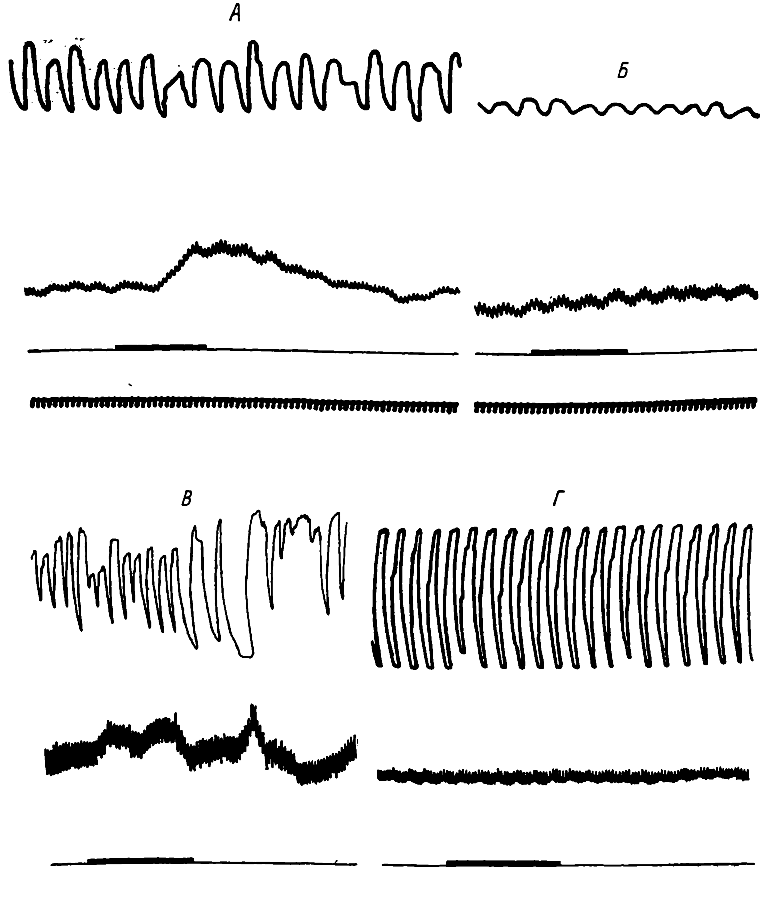


Рис. 61. Изменения безусловных вегетативных рефлексов в период действия бемегрида.

А — синокаротидный рефлекс до и *Б* — после введения бемегрида; *В* — реакция на запах нашатырного спирта до и *Г* — после введения бемегрида. *Сверху вниз*: дыхательные движения, сосудистая кривая, отметка раздражителя, отметка времени (1 в сек.).

артерий и на запах нашатырного спирта ослабевали или исчезали вовсе. Подавлялась также сосудистая реакция на задержку дыхания. Если до введения бемегрида безусловные сосудистые

реакции на все эти раздражители были хорошо выраженными в 78% исследований, то после его введения они наблюдались лишь в 24%. Подавление безусловных сосудистых рефлексов отмечалось непосредственно после введения препарата и достигало максимума через 1—1.5 часа (рис. 61, *Б*, *Г*).

Безусловные оборонительные рефлексы под влиянием бемегрида существенных изменений не претерпевали. Сколько-нибудь значимых изменений порогов двигательных, дыхательных и сосудистых реакций на электрокожное раздражение в период действия бемегрида обнаружено не было. Некоторое статистически недостоверное снижение порогов двигательной реакции и отчета о токе может быть отнесено за счет моторного и речевого растормаживания.

УСЛОВНОРЕФЛЕКТОРНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ

После введения бемегрида отмечалось улучшение некоторых показателей условнорефлекторной деятельности. Оно было особенно выражено у 8 из 16 исследованных больных, у которых в обычном состоянии двигательные условные рефлексы появлялись нерегулярно, были тоничны по форме, малы и изменчивы по величине и уменьшались при повторном предъявлении раздражителей. У этих больных после введения бемегрида величина реакций возрастала, движения становились быстрыми, фазичными, исчезала истощаемость.

Генерализация условных рефлексов существенно не изменялась, но у некоторых больных отмечалось эпизодическое растормаживание дифференцировок. Это имело место и в тех случаях, когда в исследовании, проведенном до введения препарата, дифференцировки появлялись с места, т. е. реакция отсутствовала уже при первом предъявлении тормозного раздражителя. Дифференцировки быстро восстанавливались, однако у двух больных восстановить дифференцировку не удалось. Нарушений запаздывающего торможения после введения бемегрида не наблюдалось; при 15-секундном отставлении речевого подкрепления длительность недеятельной фазы запаздывающего рефлекса до введения бемегрида равнялась 12.6 ± 1.9 сек., а после его введения — 12.0 ± 2.1.

У всех больных выявилось отчетливое улучшение подвижности нервных процессов; исчезало последовательное торможение и ослабевала или исчезала вовсе отрицательная индукция, выявлявшаяся до введения препарата при предъявлении условных раздражителей с коротким интервалом. До введения бемегрида при чередовании коротко-отставленного и запаздывающего рефлексов у большинства больных возникали нарушения условнорефлекторной деятельности: отдельные реакции затормаживались, латентный период запаздывающего рефлекса укорачивался, а коротко-отставленного — резко удлинялся, величина реакций сни-

жалась. После введения бемегрида такие нарушения наблюдались только у одной испытуемой и были слабо выражены. Исчезали также ошибки при чередовании двигательных условных рефлексов, разных по своей эффекторной структуре и связанных с разными условными сигналами. Эти факты также свидетельствуют об улучшении подвижности нервных процессов.

В то же время в период действия бемегрида не было отмечено улучшения в отношении дифференцирования комплексных раздражителей. Дифференцировки, которые не удавалось выработать до введения бемегрида, ни у кого из больных не образовались и в период действия препарата. Не наблюдалось также улучшения качества ответов и уменьшения латентного периода реакций в словесном эксперименте. Не отмечено и улучшения выполнения таких заданий, как объяснение смысла пословиц, решение арифметических задач.

Таким образом, под влиянием бемегрида условнорефлекторная деятельность становится более регулярной, появляется или улучшается возможность быстрой смены тормозных и положительных реакций, чередования коротко- и длительно-отставленных рефлексов. Возрастает величина рефлексов и улучшается их форма в случаях, когда они были недостаточными. В то же время не отмечается улучшения высших форм аналитико-синтетической деятельности, о чем свидетельствует возможность образования стойких комплексных дифференцировок, отсутствие улучшения данных словесного эксперимента и других психологических тестов. На высоте действия бемегрида наблюдается тенденция к ухудшению дифференцировочного торможения.

Нами прослеживалось также влияние бемегрида на краткосрочную и долговременную память.

Выяснилось, что после введения бемегрида наступает отчетливое и высокодостоверное улучшение кратковременной памяти. Больные запоминают значительно больше слов из предъявляемого им ряда. Кривая заучивания в период действия препарата поднимается круче и значительно реже носит зигзагообразный характер, свидетельствующий о том, что количество запоминаемых слов резко варьирует в разных пробах. Гораздо реже встречается также форма кривой заучивания, указывающая на истощаемость кратковременной памяти. Воспроизведение полного ряда слов, которое до введения бемегрида удавалось только 30% больных, наблюдается после введения препарата у 65% (рис. 62, *А*).

У трех больных с длительным антидепрессивным эффектом проба на состояние кратковременной памяти была проведена на следующий день после введения бемегрида. У всех этих больных кривые заучивания и на следующий день во всех точках располагались выше кривых, полученных в обычном состоянии (рис. 62, *Б*). Таким образом, улучшение кратковременной памяти

держится столько же, сколько длится антидепрессивный эффект препарата.

Улучшение было получено и при исследовании долговременной памяти. В обычном состоянии больные через 1—2 дня после

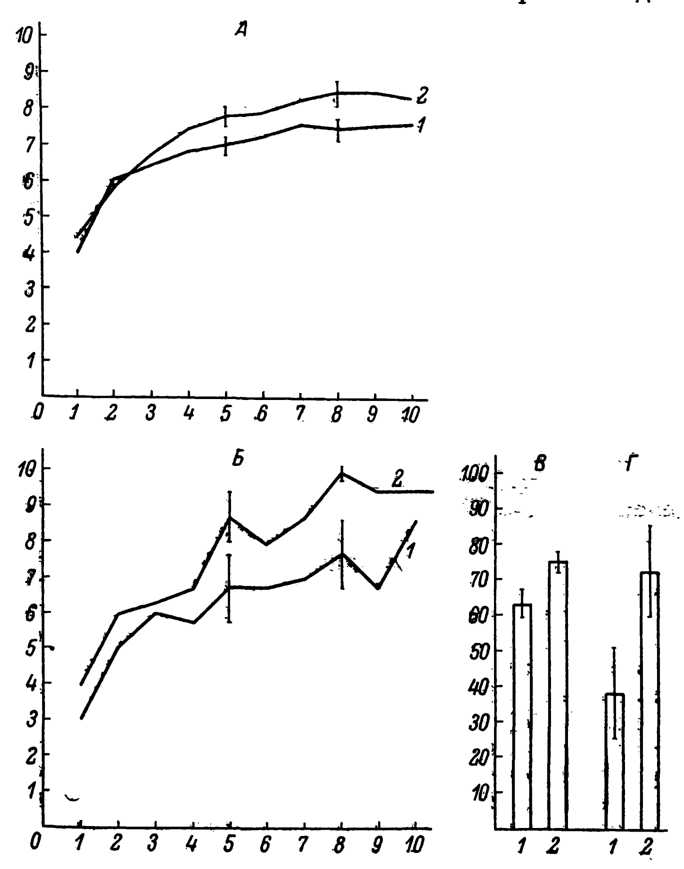


Рис. 62. Изменения кратковременной (*А*, *Б*) и долговременной (*В*, *Г*) памяти в период действия бемегрида.

А — кривая заучивания ряда слов: до (*1*) и через 30—60 мин. (*2*) после введения препарата; *Б* — то же до (*1*) и через сутки (*2*) после введения бемегрида; *В* — количество воспроизведенных через сутки ответов (в %), данных в словесном эксперименте, проведенном до (*1*) и через час (*2*) после введения бемегрида; *Г* — количество сюжетных картинок (в %), которые могут быть описаны через сутки после предъявления до введения бемегрида (*1*) и через час (*2*) после введения.

проведения словесного эксперимента правильно воспроизводили 63±4% своих ответов и могли вспомнить лишь 39±14% карти-

нок, показанных им за 1—2 дня до этого. Если же словесный эксперимент и показ картинок производились в период развернутого действия бемегрида, то эти же больные после такого же интервала (когда действие препарата практически уже кончалось) правильно воспроизводили 75±3% своих ответов ($p < 0.05$) и перечисляли 72±13% показанных им картинок ($p < 0.001$) (рис. 62, *В*, *Г*). Таким образом, после введения бемегрида улучшается функция сохранения следов. Это улучшение относится как к коротким отрезкам времени, так и к фиксации следов на длительный период.

Оценивая наступающие при действии бемегрида изменения в целом, можно думать, что они идут не в сторону улучшения высших форм замыкательной деятельности, а в сторону лучшего осуществления уже выработанных условных рефлексов. Это находит выражение в усилении подвижности, повышении величины реакций, улучшении памяти.

СЕНСОРНЫЕ ФУНКЦИИ

После введения бемегрида абсолютные пороги для чистых тонов у лиц с нормальным слухом существенно не изменялись, иногда выявлялось лишь незначительное снижение этих порогов на 5—10 дб. Только у больных, у которых пороги для чистых тонов были повышены, наблюдалось заметное обострение слуха (рис. 63, *А*, *Б*). Бемегрид неизменно снижал дифференциальные пороги по частоте и интенсивности (рис. 63, *В*) и существенно облегчал обнаружение сигналов малой длительности (рис. 63, *Г*). При исследовании слуховой адаптации было установлено, что после введения бемегрида звуковая нагрузка перестала вызывать обычно наблюдающееся преходящее повышение порогов слуха (рис. 63, *Ж*).

Речевая аудиометрия показала, что бемегрид несколько снижал порог обнаружения звуков речи и резко улучшал ее разборчивость (рис. 63, *Е*). До введения препарата у депрессивных больных количество правильно распознанных слов нарастало с увеличением громкости звуков речи медленно, в результате чего кривая разборчивости оказывалась пологой. При больших громкостях звуков речи кривая разборчивости начинала снижаться. После введения бемегрида неизменно отмечалось быстрое нарастание кривой разборчивости и устойчивость ее при больших интенсивностях звуков речи.

Под влиянием бемегрида становилось гораздо менее выраженным маскирующее действие шума на разборчивость речи. Бемегрид резко и во всех опытах улучшал разборчивость речи в условиях шума (рис. 63, *Д*, *Е*). Существенно, что этот эффект наблюдался и у тех больных, у которых препарат мало влиял на разборчивость речи в обычных условиях.

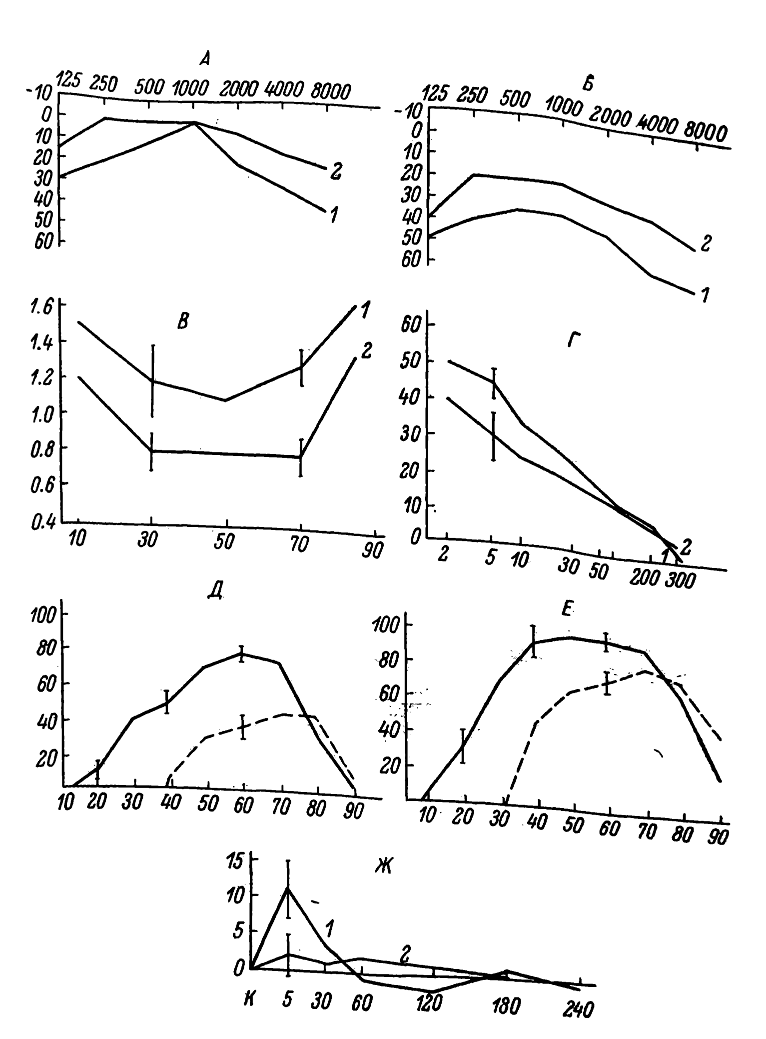


Рис. 63. Изменения сенсорных функций в период действия бемегрида.

А, Б — аудиограммы у двух больных; *по вертикали* — потеря слуха в дб, *по горизонтали* — частота тона в гц. *В* — дифференциальные пороги по интенсивности для тона 1000 гц; *по вертикали* — глубина модуляции (в дб); *по горизонтали* — дб над порогом слуха. *Г* — кривые обнаружения тональных сигналов разной длительности; *по вертикали* — дб относительно порога для тона длительностью 300 мсек.; *по горизонтали* — длительность сигнала в мсек. *Д* — речевая аудиограмма в условиях тишины (*сплошная линия*) и в условиях шума (*прерывистая линия*) до введения бемегрида. *Е* — то же после введения; *по вертикали* — разборчивость речи в %; *по горизонтали* — уровень речевых сигналов в дб над порогом слуха. На обеих кривых уровень шума равен 50 дб над порогом. *Ж* — адаптация к звуковой нагрузке (тон 1000 гц, 90 дб над порогом длительностью 1.5 мин.); *по вертикали* — дб над порогом слуха; *по горизонтали* — время после окончания звуковой нагрузки (в мин.); *К* — контрольное определение до звуковой нагрузки; *1* — до и *2* — после введения бемегрида.

Таким образом, бемегрид может обострять чувствительность слухового прибора, снижает дифференциальные пороги и пороги реакций на короткие тональные сигналы. Он улучшает разборчивость речи в условиях тишины и существенно облегчает выделение речевых сигналов в условиях шума.

ЭЛЕКТРИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ МОЗГА

Фоновая активность. Изменения фоновой активности появлялись непосредственно после введения бемегрида и сохранялись на протяжении всего периода исследования (рис. 64). Эти изменения можно подразделить на три типа.

Первый тип — эпилептиформная активность. К ней мы относили острые волны и пики (единичные и группами), превышающие в 1.5—2 раза амплитуду фоновой активности, генерализованные высокоамплитудные гиперсинхронные дельта- и тэта-колебания (единичные и разряды), а также разряды типа пик-волна. До введения бемегрида в 14% исследований наблюдалась спонтанно возникающая эпилептиформная активность. После введения бемегрида во всех этих случаях патологическая активность усилилась и стала более стабильной. Кроме того, эпилептиформная активность появилась также у большинства больных, у которых она до введения препарата отсутствовала. В целом патологическая активность наблюдалась в 64% исследований, проведенных после бемегрида ($p < 0.01$). Как правило, после введения бемегрида эпилептиформная активность была генерализованной и двусторонне синхронной. В части исследований острые волны и пики появлялись только в теменно-височных отведениях. Максимальной выраженности эпилептиформная активность достигала непосредственно после введения бемегрида. К концу второго часа частота патологических колебаний возвращалась к исходному уровню. Следует оговориться, что появление эпилептиформной активности в подавляющем большинстве случаев не сопровождалось какими-либо клиническими проявлениями или неприятными ощущениями.

Второй тип изменений фоновой активности — экзальтация альфа-ритма. Она заключалась в появлении альфа-ритма у тех больных, у которых он отсутствовал, распространении альфа-ритма на передние отведения, увеличении альфа-индекса, возрастании амплитуды альфа-ритма. Амплитуда альфа-ритма, как правило, возрастала у больных с исходной низкой величиной. У больных с исходной высокой амплитудой она могла не меняться либо возрастала незначительно. Уменьшения вольтажа альфа-ритма после введения бемегрида мы ни разу не наблюдали. Обычно возникал не весь комплекс изменений, относимых к экзальтации, а только те или иные его компоненты. Максимальной выраженности экзальтация достигала в течение первого часа, на втором

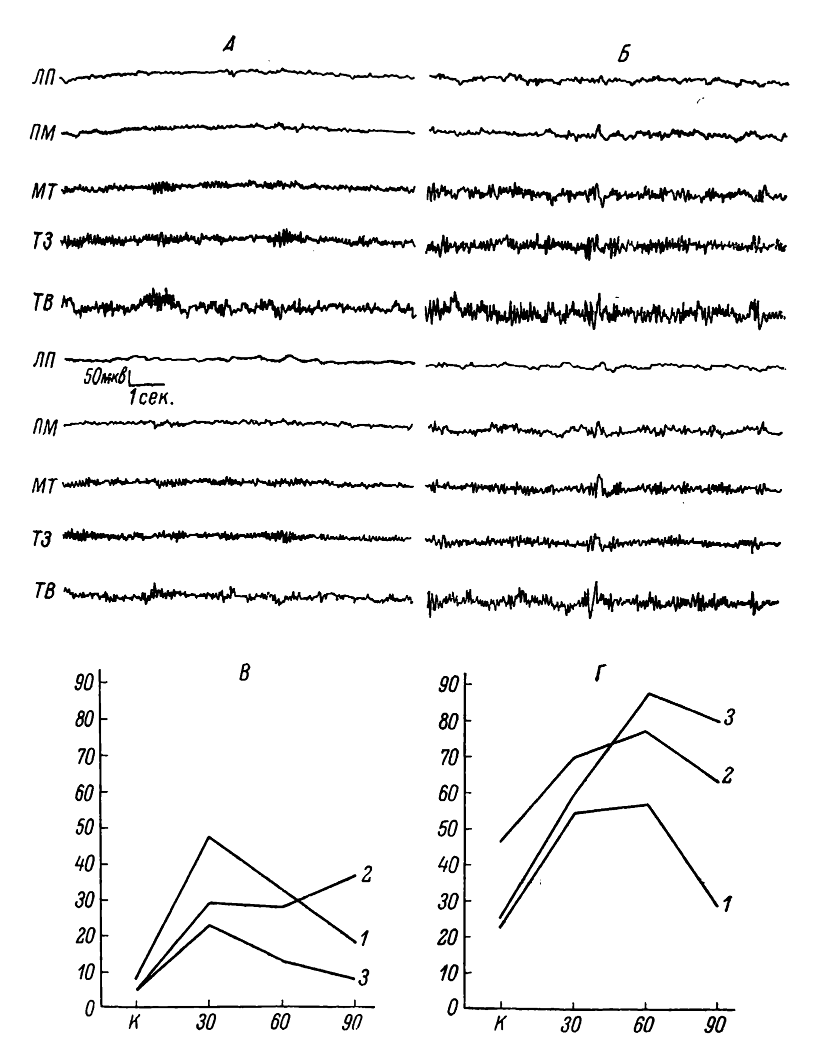
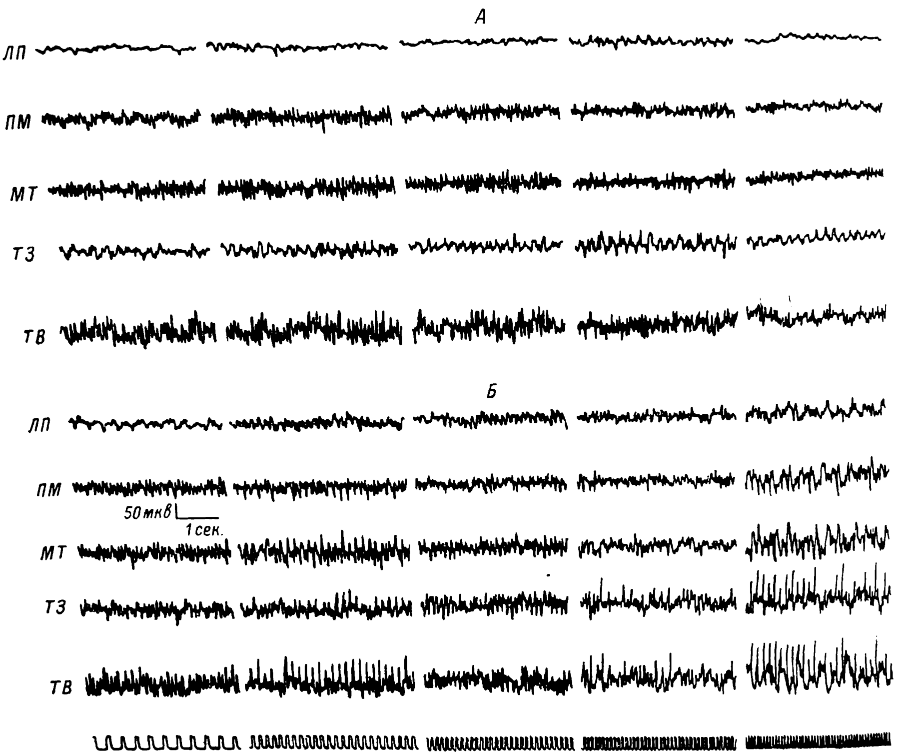


Рис. 64. Изменения электрической активности коры головного мозга в период действия бемегрида.

А — фоновая активность до введения бемегрида; *Б* — то же через 30 мин. после введения. Отведения: *ЛП* — лобно-премоторное, *ПМ* — премоторно-моторное, *МТ* — моторно-теменное, *ТЗ* — теменно-затылочное, *ТВ* — теменно-височное. *Верхние 5 кривых* — левое полушарие, *нижние 5* — правое, *В* — частота различных форм эпилептической активности: *1* — пики, *2* — острые волны, *3* — разряды пик-волна и разряды высокоамплитудных медленных гиперсинхронных волн; *по вертикали* — количество больных (в %) с патологической активностью; *по горизонтали* — время (в мин.) после введения бемегрида. *Г* — характеристика альфа-ритма — количество больных (в %), у которых: *1* — альфа-ритм регистрируется в лобных отведениях, *2* — альфа-индекс равен 100%, *3* — средняя амплитуда альфа-ритма больше 50 мкв. *К* — контрольное определение; *по горизонтали* — время (в мин.) после введения бемегрида.

лишь в течение первого часа отмечалось статистически недостоверное увеличение амплитуд. Характерной особенностью затылочных ответов после введения бемегрида было появление вслед



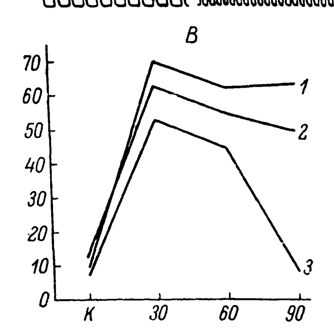


Рис. 65. Изменения электрической активности коры головного мозга в период действия бемегрида.

А — реакции на ритмическую фотостимуляцию до и *Б* — через 30 мин. после введения бемегрида. *Внизу* — отметки световых мельканий (3, 6, 9, 12, 15) в 1 сек. (Остальные обозначения те же, что на рис. 64). *В* — динамика показателей реакции усвоения ритма — количество больных (в %), у которых: *1* — ритм воспроизводился в диапазоне всех испытанных частот, *2* — возрастала амплитуда ЭЭГ, *3* — появлялась эпилептиформная активность; *К* — контрольное определение.

за вторичным ответом серии повторных колебаний. Количество больных, у которых отмечалось такое ритмическое последействие, возросло с 18 до 80% (рис. 66, *В*). Сам разряд последействия

становился более длительным — до 6—12 колебаний — и высокоамплитудным. Максимальная выраженность ритмического последействия как по величине разряда, так и по количеству больных, у которых он возникал, отмечалась в течение первого часа после введения бемегрида.

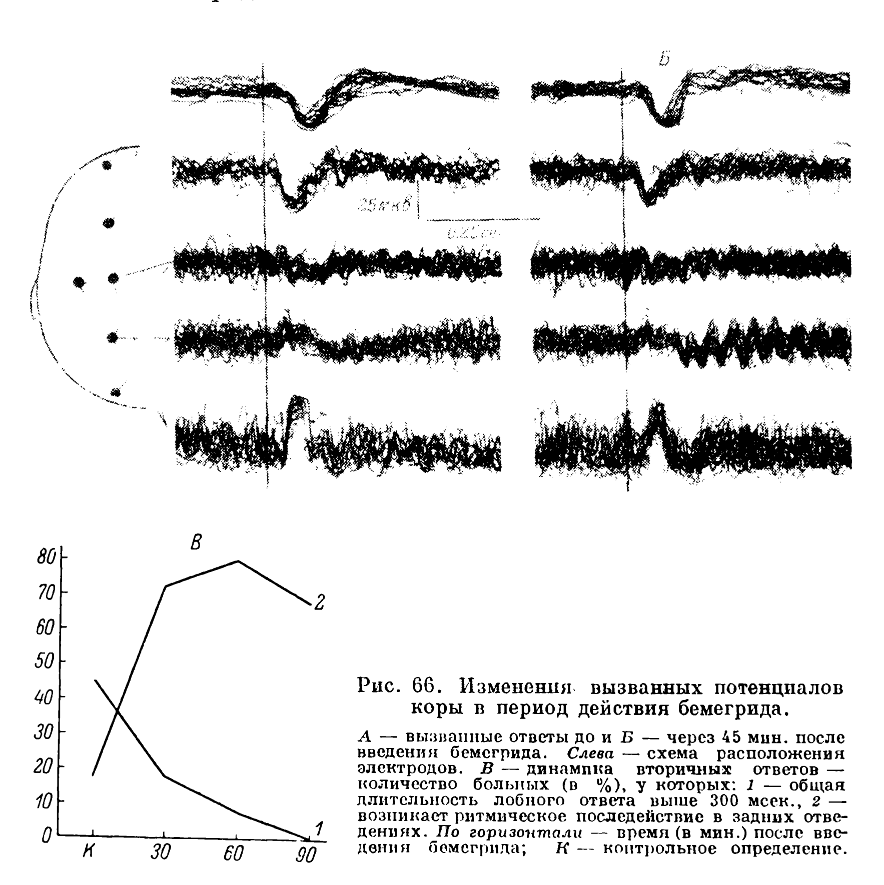


Рис. 66. Изменения вызванных потенциалов коры в период действия бемегрида.

А — вызванные ответы до и *Б* — через 45 мин. после введения бемегрида. *Слева* — схема расположения электродов. *В* — динамика вторичных ответов — количество больных (в %), у которых: *1* — общая длительность лобного ответа выше 300 мсек., *2* — возникает ритмическое последействие в задних отведениях. *По горизонтали* — время (в мин.) после введения бемегрида; *К* — контрольное определение.

В целом электроэнцефалографическое исследование обнаружило две группы изменений, вызванных бемегридом. В течение первого часа после его введения достигают максимальной выраженности экзальтация альфа-ритма, эпилептиформные симметричные разряды, улучшение реакции усвоения ритма, ритмическое последействие в затылочной коре в ответ на световую вспышку. На втором часу после введения препарата указанные изменения начинают ослабевать. В этот период достигает

согнута; или голова запрокинута кзади, руки вытянуты, а ноги согнуты и прижаты к животу и т. п.

Клонические судороги чаще всего проявляются в виде *миоклоний* мимических мышц и мышц кисти. Они могут





Рис. 68. Типы тонических судорог.
А — пирамидная гипертония; *Б* — децеребрационная ригидность;

возникать на разных стадиях гипогликемии — от легкого оглушения до комы (при большой глубине коматозного состояния мы миоклоний не встречали). Если миоклонии возникают в отдельных мыш-

цах, то *локальные клонические судороги* охватывают целую группу мышц, например, плечевой пояс. Часто они развиваются путем распространения миоклоний, а затем сами генерализуются в *общие клонические судороги*. Последние могут начинаться и внезапно.

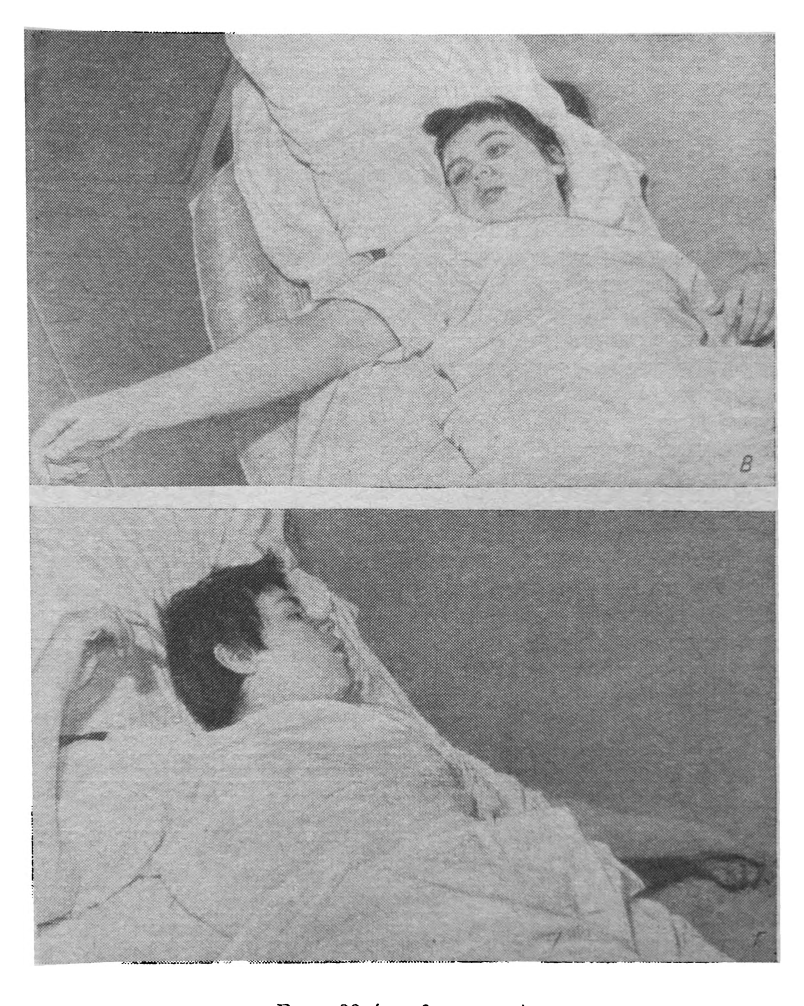


Рис. 68 (*продолжение*).

В, Г — судороги в позе шейных тонических рефлексов Магнуса—Клейна.

Для них характерны судорожные толчки (secousses), которые подбрасывают все тело. Толчки следуют друг за другом с интервалом от долей секунды до нескольких секунд непрерывно или сериями.

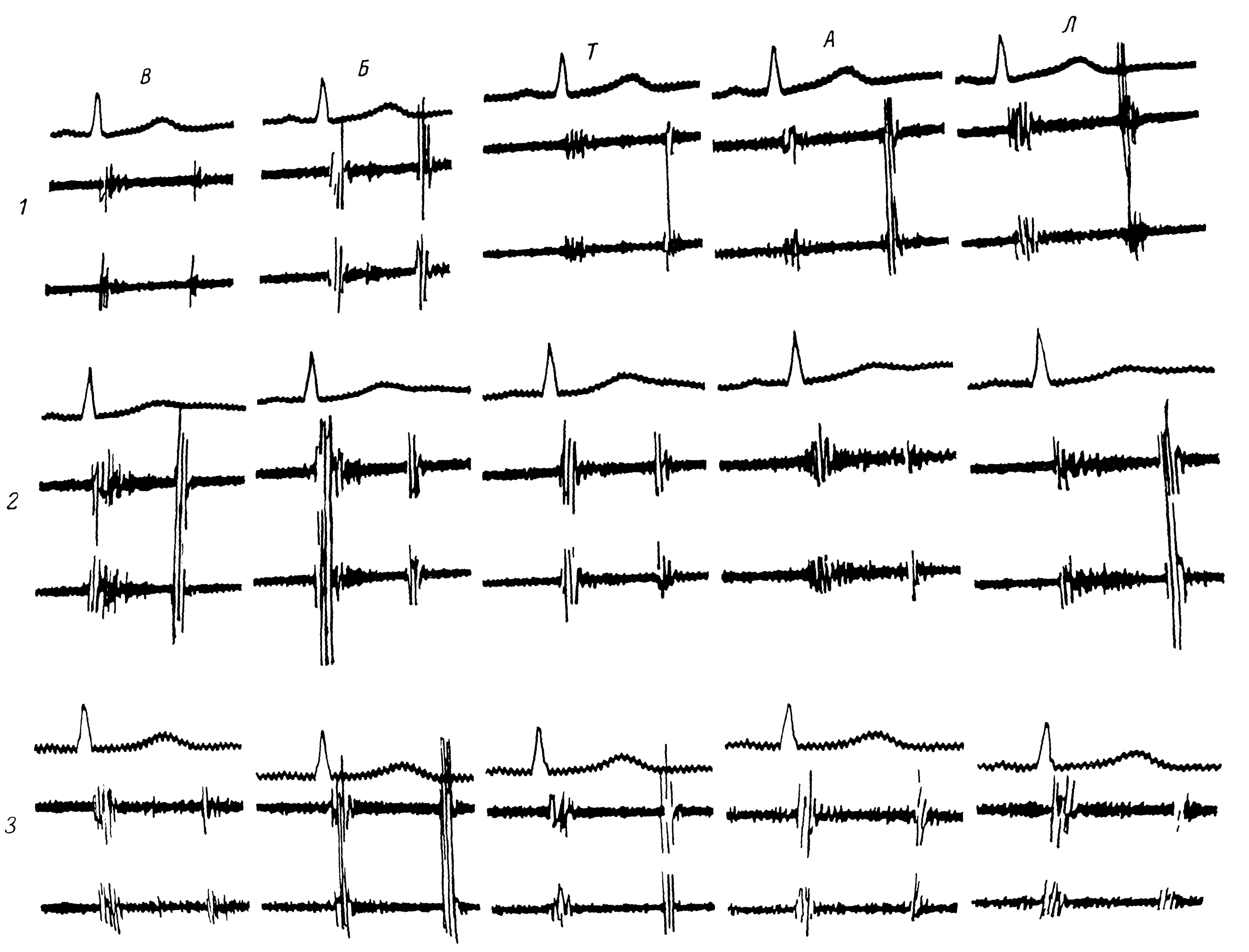


Рис. 70. Фонокардиограмма.

1 — до введения инсулина; *2* — во время оглушения и выраженной гипогликемии; *3* — после вливания глюкозы. Аускультативные точки: *В* — верхушка, *Б* — точка Боткина, *Т* — место проекции трехстворчатого клапана, *А* — аорты, *Л* — легочной артерии. На каждом кадре *сверху вниз*: электрокардиограмма во II стандартном отведении, фонокардиограммы в линейной и стетоскопической характеристиках по Раппопорту и Спрегу.

ним. С появлением на ЭЭГ разрядов гипогликемического дельта-ритма при отсутствии еще оглушения явление адаптации исчезает полностью: действие громкого тона никак не сказывается на высоте абсолютных порогов слуха на тот же тон (рис. 74, *Г*).

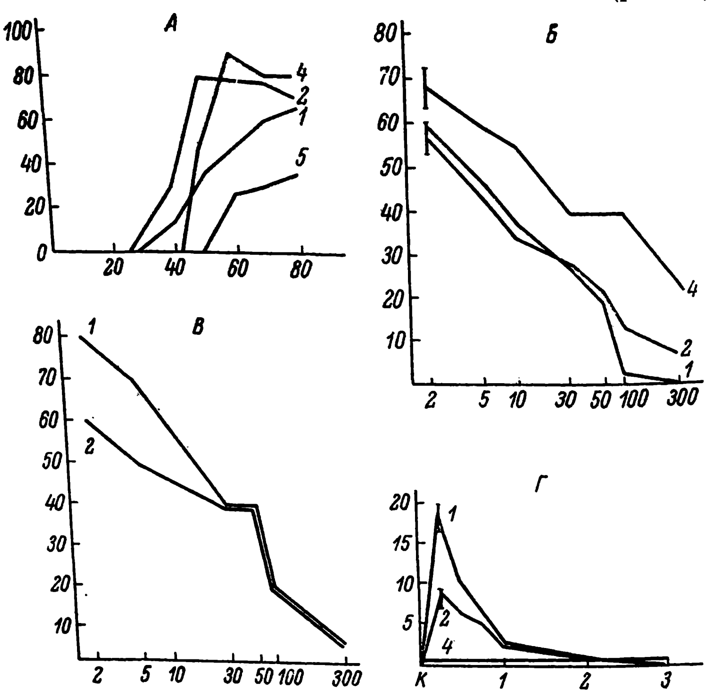


Рис. 74. Изменения сенсорных функций в период инсулиновой гипогликемии.

А — речевая аудиометрия; *по вертикали* — разборчивость речи в %; *по горизонтали* — уровень речевых сигналов в дб над порогом слуха. *Б* — кривые обнаружения тональных сигналов разной длительности; *по вертикали* — дб над порогом для тона длительностью 300 мсек. (до введения инсулина); *по горизонтали* — длительность сигнала в мсек. *В* — то же у больной Л. *Г* — адаптация к звуковой нагрузкс (тон 1000 гц, 90 дб над цорогом, 1.5 мин.); *по вертикали* — дб над порогом для тона 1000 гц; *по горизонтали* — время (в мин.). *К* — контрольнос определение до звуковой нагрузки. Остальные обозначения тс жс, что на рис. 73.

Во время оглушения исследовать феномен адаптации не удается, так как за время звуковой нагрузки оглушение возрастало настолько, что от больного уже не удавалось получить достоверных ответов. После пробуждения от введения глюкозы тотчас же восстанавливались показатели адаптации, обнаруженные до введения инсулина. После звуковой нагрузки порог слуха на тон 1000 гц возрастал на 15—18 дб. Однако период восстановления исходного до нагрузки порога (время дезадаптации)

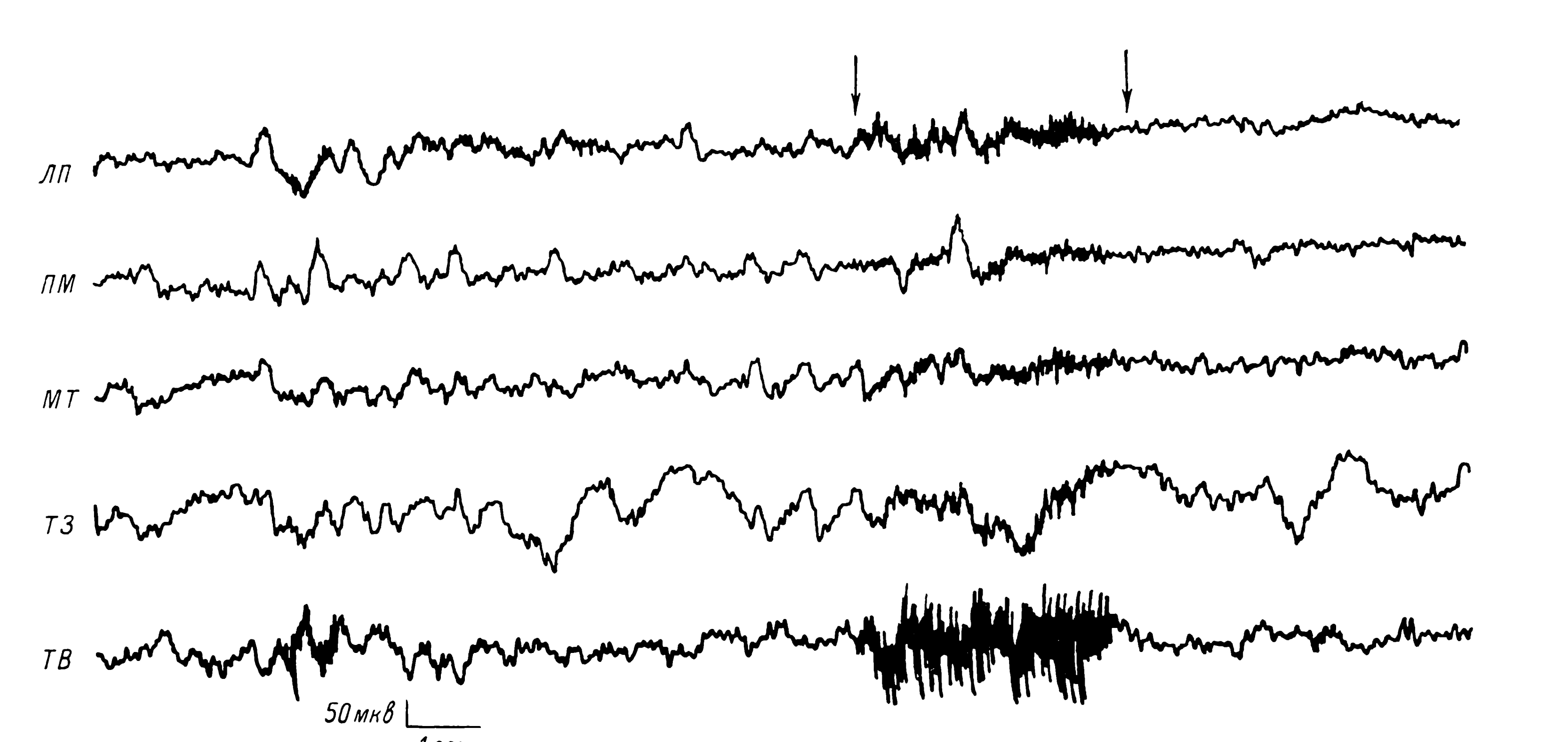


Рис. 75. Электроэнцефалограмма при появлении клонических судорог.

Отведения: *ЛП* — лобно-премоторное, *ПМ* — премоторно-моторное, *МТ* — моторно-теменное, *ТЗ* — теменно-затылочное, *ТВ* — теменно-височное; *стрелки* — начало и конец клонических судорог.

ЛП
ПМ
50мкв
1сек.
МТ
ТЗ
ТВ

Рис. 76. Электроэнцефалограмма во время сопора, наступившего после подкожного введения инсулина.

Обозначения те же, что на рис. 75.

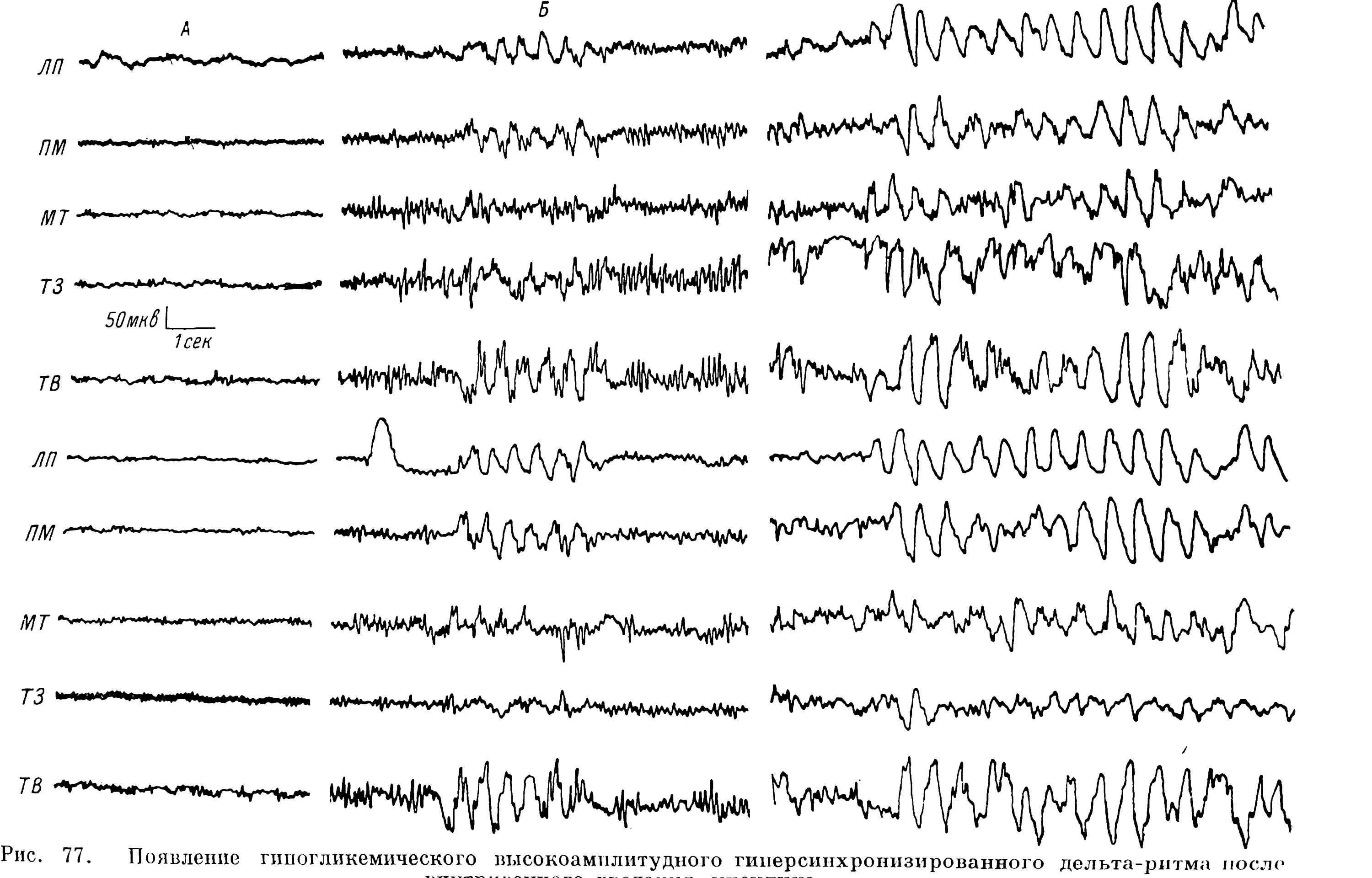


Рис. 77. Появление гипогликемического высокоамплитудного гиперсинхронизированного дельта-ритма после внутривенного введения инсулина.

А — до введения инсулина; *Б* — через 20 мин. после введения появление первого разряда дельта-ритма на фоне экзальтированного альфа-ритма; *В* — через 24 мин. включение и распространение дельта-ритма. *Вверху* — ЭЭГ левого полушария, *внизу* — ЭЭГ правого полушария. Остальные обозначения те же, что на рис. 75.

сопора и комы дельта-синусоида утрачивала регулярность, а волны деформировались (рис. 78).

Внутривенное вливание глюкозы на протяжении 20—40 сек. обрывает дельта-ритм и восстанавливает альфа-ритм. Еще через 1—2 мин. во всех отведениях устанавливается высокочастотная,

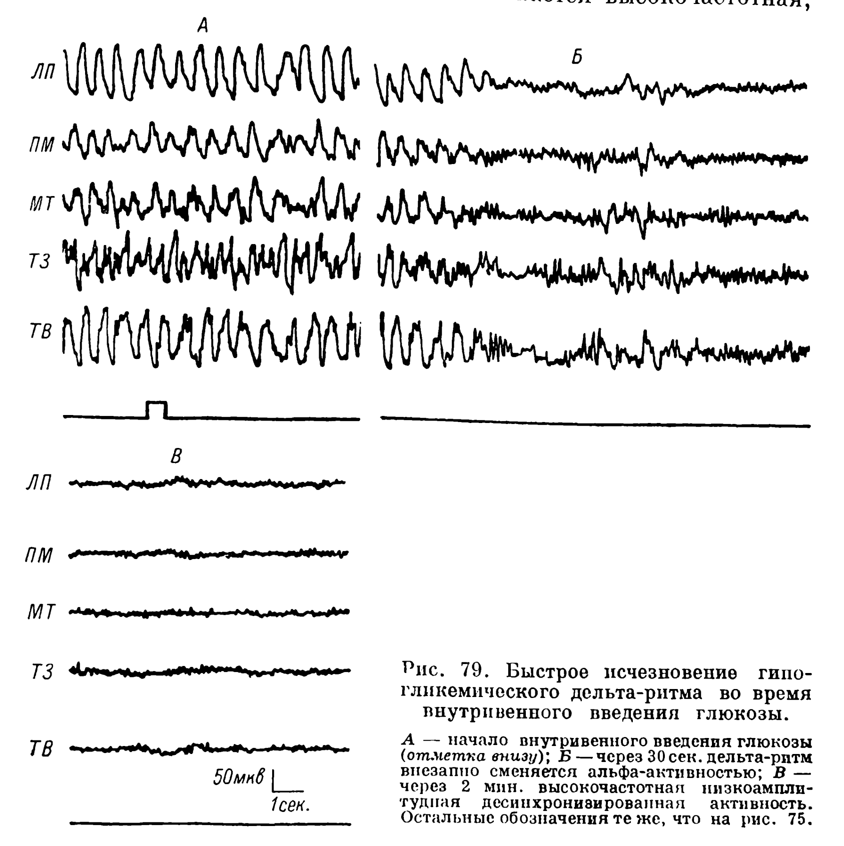


Рис. 79. Быстрое исчезновение гипогликемического дельта-ритма во время внутривенного введения глюкозы.

А — начало внутривенного введения глюкозы (*отметка внизу*); *Б* — через 30 сек. дельта-ритм внезапно сменяется альфа-активностью; *В* — через 2 мин. высокочастотная низкоамплитудная десинхронизированная активность. Остальные обозначения те же, что на рис. 75.

низкоамплитудная, десинхронизированная активность (рис. 79). Пробуждение из комы запаздывает по сравнению с восстановлением ЭЭГ. Первый признак пробуждения — реакция на оклик по имени — появляется только через 1—2 мин. после того, как устанавливается высокочастотная десинхронизированная активность.

При внутривенном введении инсулина нередко наблюдаются в ходе гипогликемии короткие периоды самокупирования — сознание проясняется, клинические проявления гипогликемии

периоды всегда точно совпадали с временным небольшим понижением (несмотря на углеводную нагрузку) содержания сахара в крови (до 70—60 мг%). Следовательно, раздражающим стиму-

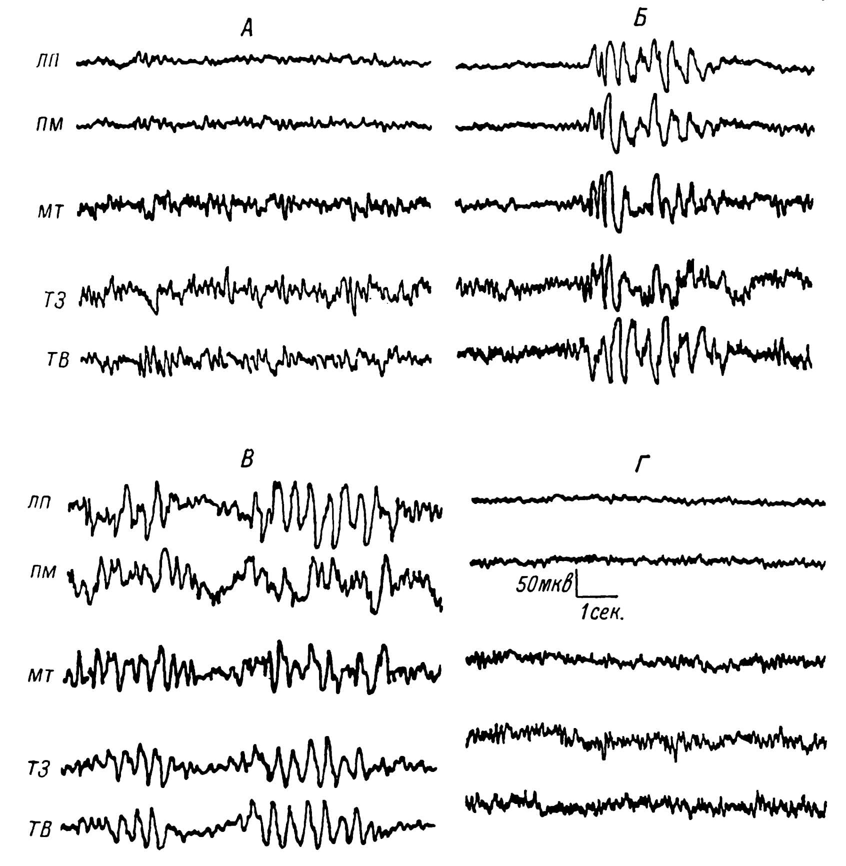


Рис. 80. Провокация гипогликемического дельта-ритма произвольной гипервентиляцией на фоне гипогликемической экзальтации альфа-ритма.

А — через 10 мин. после внутривенного введения инсулина до гипервентиляции; Б — первый разряд дельта-ритма на 2-й минуте гипервентиляции; В — частные разряды дельта-ритма на 3-й минуте гипервентиляции; Г — восстановление альфа-ритма через 2 мин. после прекращения гипервентиляции. Остальные обозначения те же, что на рис. 75.

лом в генезе дельта-ритма могла быть только сама гипогликемия, но не высокая концентрация инсулина в крови.

Учитывая, что описанные в неврологической литературе «стволовые разряды» могут быть спровоцированы гипервентиляцией (Майорчик, 1964), мы испробовали также этот прием. Оказалась,

что произвольная гипервентиляция (форсированное дыхание) в течение 3 мин. способна спровоцировать гипогликемическую дельта-синусоиду (рис. 80) только в том случае, если гипервентиляция испытывается в определенный момент после введения инсулина — на фоне экзальтации альфа-ритма и при снижении сахара крови до 60—40 мг%. По окончании гипервентиляции через 1—2 мин. восстанавливается прежний альфа-ритм. До введения инсулина, после его введения, но до экзальтации альфа-ритм, при наличии этой экзальтации, но при еще небольшом понижении сахара в крови (70—60 мг%) гипервентиляция не вызывала дельта-ритма, она не меняла ЭЭГ или вызывала десинхронизацию. Таким образом, другой гуморальный раздражитель — гипокапния — действует синергично с гипогликемией.

Какая же из подкорковых структур оказывается столь чувствительной к гипогликемии и реагирует на нее генерацией дельта-ритма? Эксперименты В. С. Чудновского (1964) указывают, что у кошек со вживленными в разные отделы мозга электродами первым на гипогликемию реагирует преоптическое ядро переднего гипоталамуса. Однако суждение о реакции здесь выносилось не по изменению спонтанной электрической активности, а по изменению порога электрического раздражения.

Рис. 81. Устранение гипогликемического дельта-ритма внутривенным введением амитал-натрия.
А — во время гипогликемии до введения амитал-натрия; Б — через 1 мин.; В — через 15 мин. после введения. Остальные обозначения те же, что на рис. 75.

Мы попытались выявить источник гипогликемической дельта-синусоиды путем клинико-фармакологического анализа, в част-

ности, путем применения на фоне инсулиновой гипогликемии психофармакологических средств, избирательно действующих на различные подкорковые структуры. Оказалось, что если на фоне гипогликемической дельта-синусоиды вводилось внутривенно 200—250 мг амитал-натрия (5 мл 5%-го раствора), то уже через 40 сек.—2 мин. после вливания дельта-ритм обрывался и восстанавливался альфа-ритм (специфических барбитуровых веретен на фоне гипогликемии мы не наблюдали). Действие амитал-натрия сохранялось 15—20 мин., а затем дельта-активность восстанавливалась (рис. 81). Наши предварительные исследования показали, что вливание амитал-натрия на фоне инсулиновой гипогликемии не сказывается на содержании сахара в крови. Быстрота, с которой амитал-натрий обрывает дельта-синусоиду, а также непродолжительность этого эффекта позволили связать его с первой фазой действия амитал-натрия, которая наблюдается при внутривенном применении этого средства. Обычно на этой фазе амитал-натрий оказывает не снотвор-

Рис. 82. Сохранение гипогликемического дельта-ритма после внутривенного введения аминазина.

А — во время гипогликемии до введения аминазина; *Б* — через 20 мин. после введения. Остальные обозначения те же, что на рис. 75.

ное, а эйфоризирующее действие. Во время гипогликемии этого действия заметно не было, но эффект на ЭЭГ был отчетливым. Психофармакологический анализ этой фазы действия амитал-натрия свидетельствует о том, что эта фаза сопровождается выключением неспецифических влияний со стороны ретикулярной формации мозгового ствола и усилением неспецифических влияний таламуса (см. стр. 145). Следовательно, если активация таламической системы, навязывая свойственный ей альфа-ритм, устраняет гипогликемическую дельта-синусоиду, то, очевидно, таламус не может быть источником гипогликемического дельта-ритма.

Если же на фоне гипогликемического дельта-ритма внутривенно вводилось 50—75 мг аминазина (в 10 мл физиологического раствора), то это не устраняло дельта-ритма (наблюдалась только некоторая деформация дельта-волн) (рис. 82). Вместе с тем клиническое действие аминазина на фоне гипогликемии было выражено достаточно ярко: появлялись двигательное оцепенение, сон, резкая тахикардия, бледность и т. п. Действие аминазина на электрическую активность мозга отчетливо обнаруживалось после устранения гипогликемии внутривенным вливанием глюкозы: отсутствовала характерная для постгипогликемического перио-

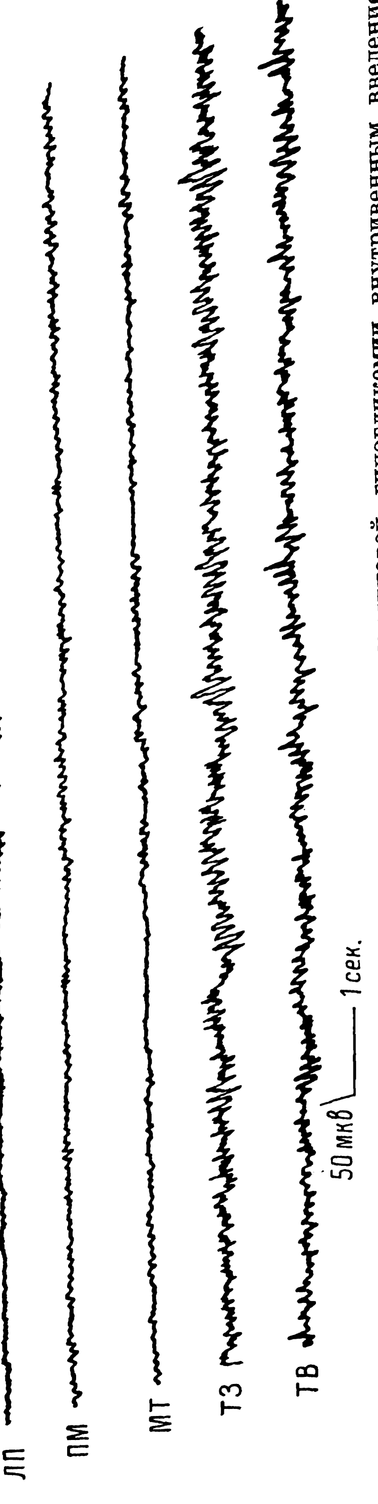


Рис. 83. Электроэнцефалограмма после купирования инсулиновой гипогликемии внутривенным введением глюкозы на фоне действия аминазина. Через 3 мин. после внутривенного введения глюкозы.

Обозначения те же, что на рис. 75.

А Б В

ЛП

ПМ

50мкв

1сек.

МТ

ТЗ

ТВ

Рис. 84. Исчезновение гипогликемического дельта-ритма при атипичной первичной реакции на аминазин.

А — во время гипогликемии до введения аминазина; *Б* — через 15 мин. после введения (атипичная реакция); *В* — через 40 мин.
Остальные обозначения те же, что на рис. 75.

с эффектом до введения инсулина (рис. 88, *Б*). Усиление десинхронизирующих влияний с этих рефлексогенных зон предшествовало растормаживанию самих рудиментарных рефлексов либо обнаруживалось одновременно с их появлением. При полной утрате

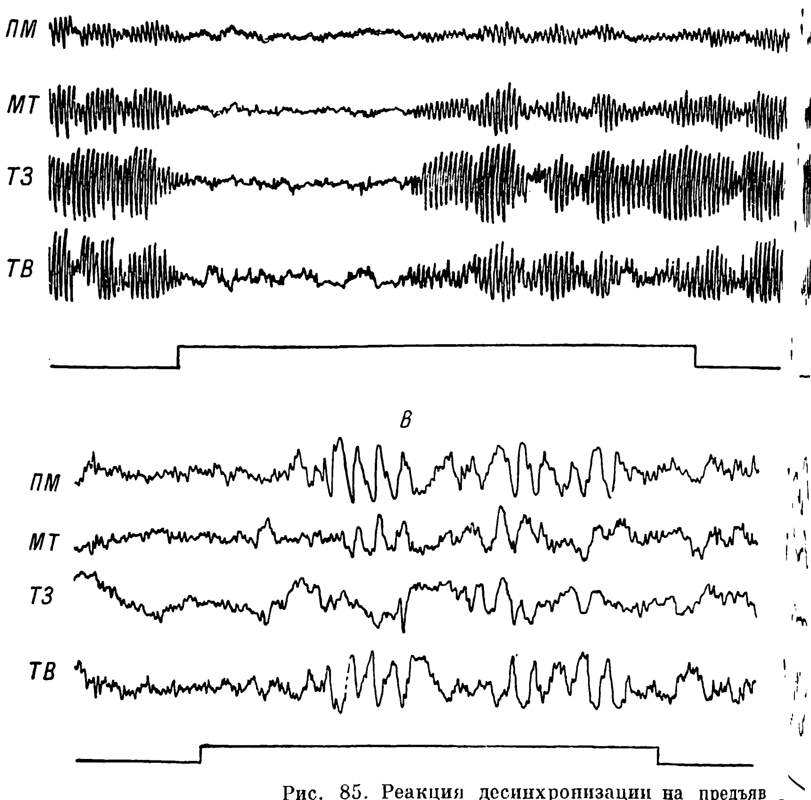


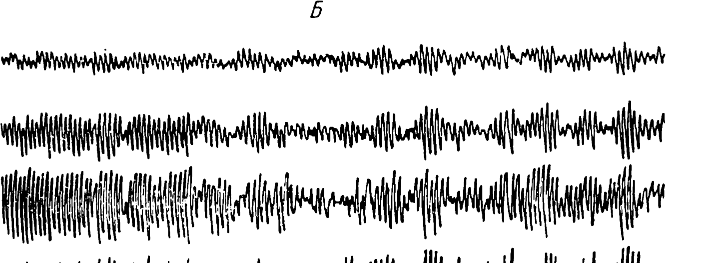
Рис. 85. Реакция десинхронизации на предъяв

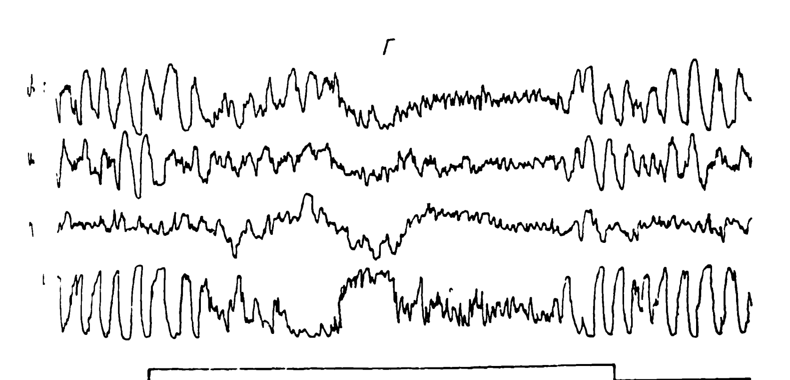
А, Б — на фоне экзальтированного альфа-ритма (впоследствии обе картинки хорошо амнезированы). *Внизу* — отметка раздражителя.

сознания в сопоре и коме никакие раздражители изменения ЭЭГ не вызывали.

Описанную последовательность усиления и угнетения реакции десинхронизации мы попытались объяснить с позиций эволюционной физиологии. Известно, что в процессе эволюции происходит смена ведущих афферентаций. У низших позвоночных и на ранних этапах онтогенеза млекопитающих доминирует контактная реакция, особенно связанная с тригеминальной зоной. Далее в про-

цессе эволюции ведущее значение приобретает дистантная рецепция, причем зрительная позже слуховой. Можно допустить, что физиологическим механизмом, определяющим господствующее положение той или иной афферентной системы, является боль-





ление цветных сюжетных картинок.

помнит); *В*, *Г* — на фоне гипогликемического дельта-ритма (обе картинки Остальные обозначения те же, что на рис. 75.

шее участие неспецифических активирующих структур в осуществлении реакций, стимулированных раздражением данной системы. В ходе эволюции меняется степень связи разных рецепторных систем с активирующими неспецифическими системами.

Следует отметить, что на фоне глубокого оглушения менялся сам характер реакции активации. Раздражители вместо десинхронизирующего действия могли оказывать гиперсинхронизирующее действие, вызывая разряд высокоамплитудных медленных

волн (рис. 89). Видимо, в этих случаях выявлялась форма реагирования, свойственная, по данным А. И. Карамяна и его сотрудников (Карамян и Соллертинская, 1964; Карамян, 1966), холоднокровным позвоночным.

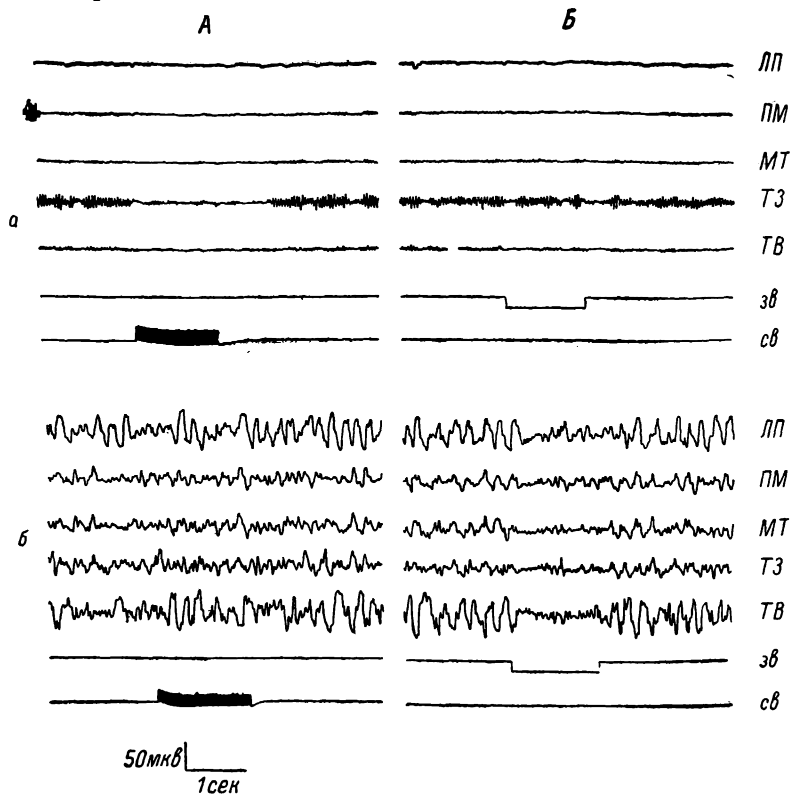
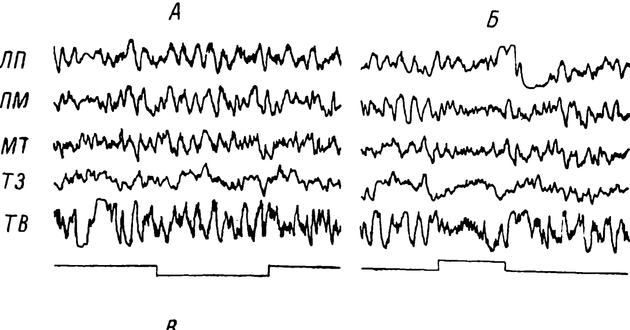


Рис. 86. Изменения реакций десинхронизации в период инсулиновой гипогликемии.

Реакция на свет (*А*) и звук (*Б*) до введения инсулина (*а*) и на фоне легкого оглушения (*б*); *зв* — отметка звукового; *св* — светового раздражителей. Остальные обозначения те же, что на рис. 75.

Как было сказано, во время сопора и комы никакие раздражители не изменяли характер ЭЭГ. Тем не менее многие из них продолжали вызывать свойственные им рефлекторные реакции: световые вспышки — сужение зрачков; запах нашатырного спирта — задержку дыхания и т. п. Мало того, эти раздражители начинали вызывать несвойственные им в обычном состоянии двигательные и вегетативные реакции — диффузные изменения мышечного тонуса, гиперкинезы, резкие сосудистые и дыхательные

реакции. Такие реакции обнаруживались в виде вспышки наслаивающихся на ЭЭГ мышечных потенциалов, не наблюдавшихся ранее (рис. 75 и рис. 87, *В*). Повышение мышечной активности и необычные двигательные и вегетативные эффекты при отсутствии изменений ЭЭГ свидетельствуют об усилении нисходящих облегчающих влияний, когда восходящие уже угнетены. Возможно,



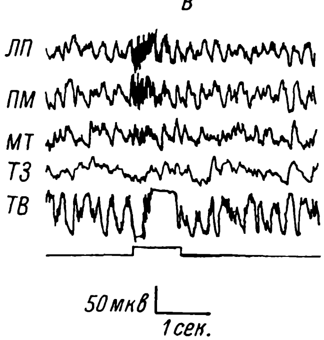


Рис. 87. Изменения реакций десинхронизации в период инсулиновой гипогликемии.

Реакция на звук (*А*) и запах нашатырного спирта (*Б*, *В*) на фоне оглушения (*А*, *Б*) и сопора (*В*). *Внизу* — отметка раздражителя. Остальные обозначения те же, что на рис. 75.

что данный феномен также связан с эволюционной закономерностью: нисходящие неспецифические системы в фило- и онтогенезе формируются раньше восходящих (Коштоянц, 1957).

В итоге проведенные нами электроэнцефалографические исследования инсулиновых гипогликемий позволили выяснить, что закономерности угнетения рефлекторных реакций, отражающие их становление в эволюции, распространяются не только на специфические системы мозга, как это было известно ранее, но и на неспецифические системы. Эти данные служат дополнением к новому подходу к закономерностям угнетения мозговых функций при таких острых диффузных поражениях, какими являются гипоксия и гипогликемия. До этого господствовала концепция Гелльхорна и Химвича (Gellhorn, 1938; Гелльхорн, 1948; Himwich, 1951), основанная на давнем учении английского невро-

лога Джексона (Jakson, 1870) о диссолюции и угнетении мозговых функций по «горизонтальным уровням». Согласно этой концепции, сначала тормозятся кортикальные и растормаживаются диэнцефальные уровни, затем угнетаются диэнцефальные и растормаживаются мезэнцефальные и т. д. В 1959 г. Сойер (Sawyer, 1959) подверг эту концепцию ревизии. По его мнению, гипогликемия вызывает расслоение не по «горизонтальным уровням», а по «вертикальным столбам». Из трех «вертикальных мозговых систем» — первой, афферентной специфической, идущей к сенсорным полям коры, второй, нисходящей эфферентной, преимущественно моторной, и третьей, неспецифической тонизирующей, — при гипогликемии, по его мнению, в первую очередь поражается именно неспецифическая система.

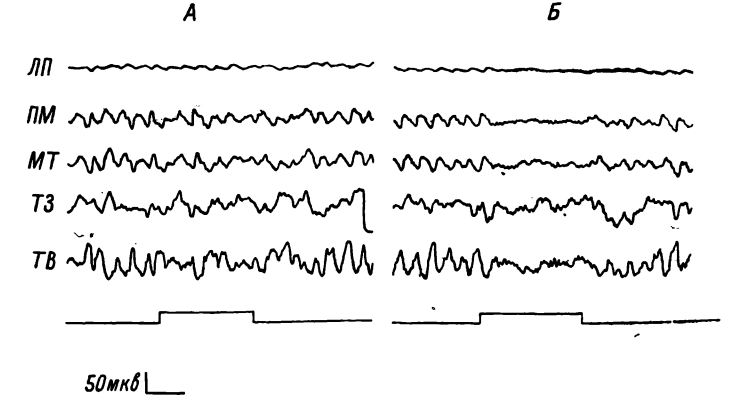


Рис. 88. Изменения реакции десинхронизации на тактильные раздражители во время выраженного оглушения.

А — тыла предплечья; *Б* — ладони (рефлексогенная зона хватательного рудиментарного рефлекса). *Внизу* — отметка раздражителя. Остальные обозначения те же, что на рис. 75.

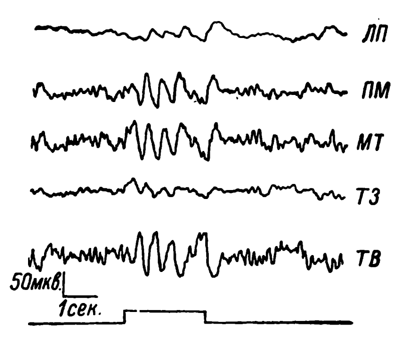


Рис. 89. Стимуляция медленных волн вместо реакции десинхронизации на тактильное раздражение во время глубокого оглушения.

Внизу — отметка раздражителя. Обозначения те же, что на рис. 75.

Еще в 1939 г. Моруцци (Moruzzi, 1939) обнаружил, что при очень глубоком угнетении функций мозга, вызванном у кроликов продолжительной гипогликемией, когда спонтанная электри-

вызывает ряд защитных вегетативных явлений, направленных на борьбу с гипогликемией и связанных с нею последствий. Из этих противогипогликемических реакций и состоит в основном начальный вегетативный гипогликемический симптомокомплекс. Возможно, что главным источником этих реакций является гипоталамус. Раздражается ли он гипогликемической кровью непосредственно, или рефлекторно с каких-либо периферических рецепторов, сказать пока нельзя.

Начальным вегетативным синдромом и ограничивается специфическая реакция организма на гипогликемию. Далее вступает в силу иная закономерность — сахарный голод всех нервных клеток. Те из них, где энергетический обмен наиболее интенсивен, раньше поддаются действию гипогликемии. Падает их функциональная способность, в определенный момент наступает их полное функциональное выключение. Если же гипогликемия длится очень долго, то для поддержания минимального жизненного уровня начинают тратиться собственные структурные белки. Постепенно ущерб делается все более трудно возместимым. Если только что наступившая гипогликемическая кома тотчас же прерывается внутривенным вливание глюкозы, то для устранения комы, продолжавшейся много часов, требуется длительное, иногда на протяжении многих суток искусственное поддержание гомеостазиса. В мозгу человека наибольшая интенсивность энергетического обмена свойственна нейронам коры мозга и нового мозжечка. Именно их функция страдает первой. Наиболее низкий уровень энергетического обмена присущ спинному и продолговатому мозгу, их функционирование отличается наибольшей устойчивостью. Процесс угнетения кортикальных функций следует закономерностям, в основном отражающим в обратном порядке становление этих функций в онтогенезе. Высокий тонус одного из безусловных рефлексов, устойчивость тесно связанных с эмоциональным фондом больных пунктов нарушает этот плавный ход. Таким образом, исключения связаны с особыми отношениями, которые складываются между корой и подкорковыми отделами мозга.

Электрофизиологические исследования показали, что в процессе развития гипогликемии наблюдается перераспределение активности глубоких структур мозга. В фазе начального вегетативного синдрома обнаруживаются признаки усиления активности заднего гипоталамуса и ретикулярной формации (рис. 90, *А*). Позже активность этих структур падает и выявляется фаза доминирования активности неспецифических систем таламуса (рис. 90, *Б*). Еще позже, в период, предшествующий оглушению, подавляется активность и таламических систем, доминирующими становятся восходящие влияния со стороны структур переднего гипоталамуса (рис. 90, *В*). Картина доминирования активности переднего гипоталамуса сохраняется на протяжении всего периода

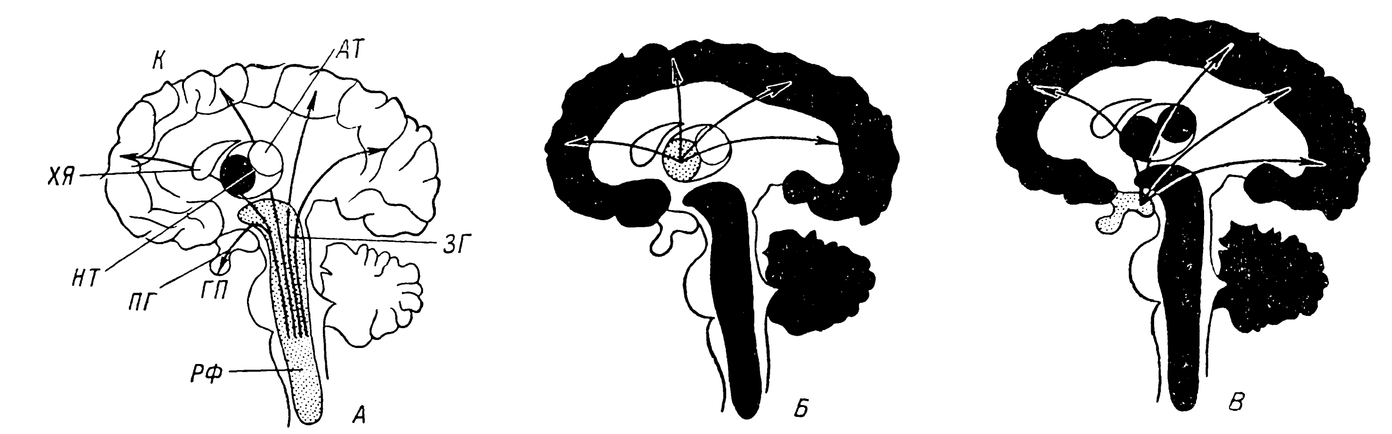


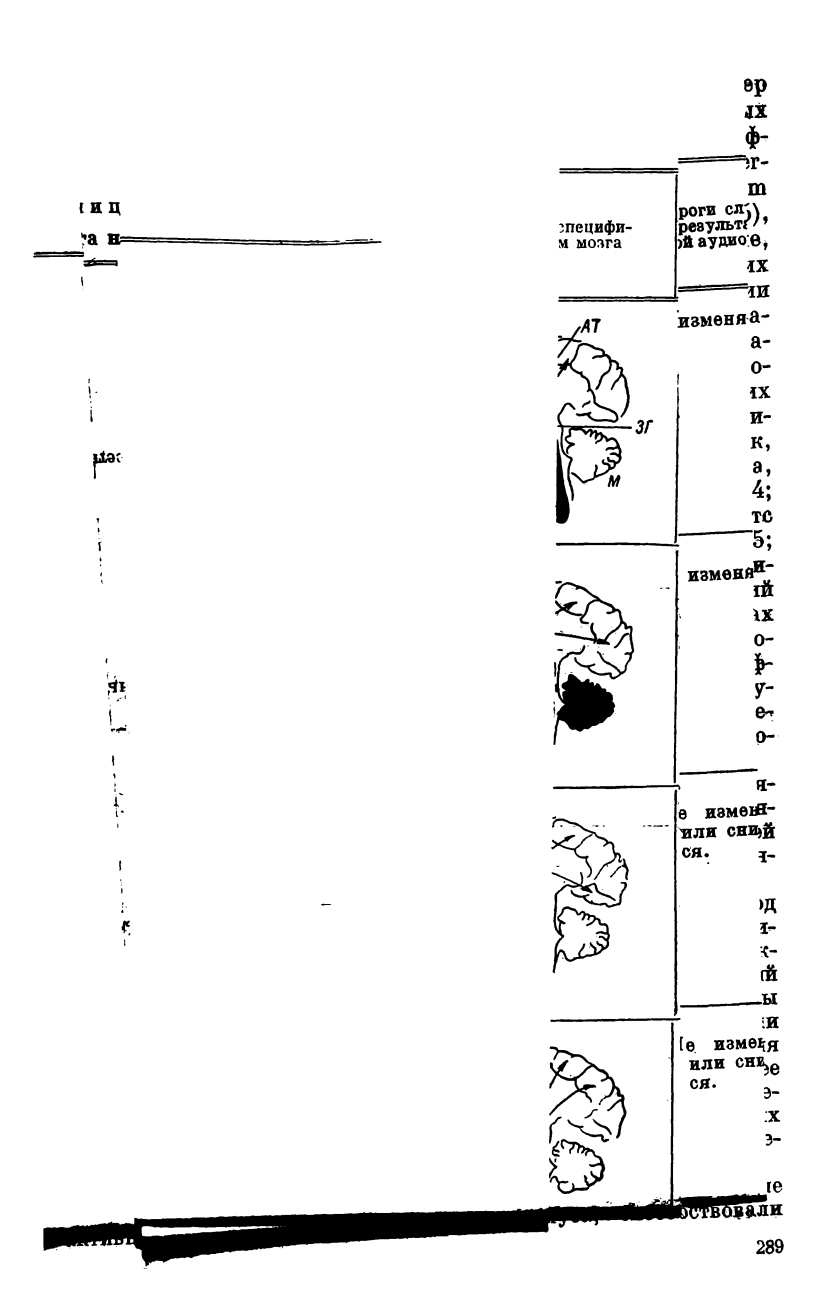
Рис. 90. Схема изменения активности глубоких структур мозга при инсулиновой гипогликемии.

А — в период десинхронизации электрической активности; *Б* — в период экзальтации альфа-ритма; *В* — в период дельта-синусоидального ритма. *К* — кора больших полушарий; *ХЯ* — хвостатые ядра; *НТ* — неспецифические ядра таламуса; *АТ* — ассоциативные ядра таламуса; *ПГ* — передний гипоталамус; *ЗГ* — задний гипоталамус; *РФ* — ретикулярная формация; *ГП* — гипофиз. *Черным* обозначены структуры, активность которых подавлена; *точками* — структуры, активность которых усилена.

В 1940 г., анализируя изменения условнорефлекторной деятельности, возникающие при разрушении структур гипоталамуса, Л. А. Орбели высказал утверждение, что подбугорье является «нервным регулятором» функциональных свойств коры головного мозга и что нарушения функции гипоталамуса, «хотя не исключают ни одного из нормальных элементов условнорефлекторной деятельности, однако создают для коры головного мозга такие условия, которые снижают ее функциональные свойства» (Орбели, 1949, стр. 329). Л. А. Орбели настойчиво подчеркивал, что изучение патологии этих регулирующих влияний чрезвычайно важно для анализа физиологических механизмов нервных и психических заболеваний. Лишь теперь, после того как открыта роль неспецифических систем мозга и показано, что восходящие влияния этих систем обусловливают снижение или повышение уровня активности нейронов коры больших полушарий, важность мысли Л. А. Орбели может быть полностью оценена.

В дальнейшем, благодаря новым методическим возможностям появилось большое число исследований, посвященных выяснению роли различных глубоких структур в механизме замыкания условной связи и осуществлении условнорефлекторной деятельности. Результаты этих исследований еще с трудом поддаются обобщению, так как они проведены на животных разного вида и в самых различных экспериментальных условиях. Тем не менее можно считать установленным, что при умеренной стимуляции ретикулярных структур ускоряется выработка условных рефлексов и затрудняется их угашение (Grastyan et al., 1956; Крейндлер, 1962; Ikeda, 1963; Bela et al., 1964; Szekely et al., 1964; Endröczi, 1965; Мариц, 1966). При интенсивном раздражении ретикулярной формации условные рефлексы могут затормаживаться и может нарушаться образование дифференцировок (Мариц, 1966). Установлено, что при стимуляции ограниченных участков ретикулярной формации могут быть выделены два эффекта — избирательное усиление пищевых или оборонительных рефлексов (Grastyan, 1951; Мариц, 1966). По данным А. М. Марица, раздражение каудальных отделов ретикулярной формации ствола мозга, так же как и раздражение переднего гипоталамуса, не сказывается на условнорефлекторной деятельности. После электролитического разрушения ретикулярной формации образование условных рефлексов и осуществление рефлексов, ранее выработанных, или резко затрудняется, или становится невозможным (Hernandez-Peon, 1956; Unger et al., 1962; Harschle, Gupfert, 1965). Если разрушались ограниченные участки ретикулярной формации, то через некоторое время условные рефлексы постепенно восстанавливаются (Крейндлер и др., 1959).

При стимуляции неспецифических ядер таламуса условнорефлекторная деятельность облегчается и ускоряется образование новых условных связей (Kopa et al., 1962; Ефимова, 1964). Раз-



и ц	специфи- м мозга	роги сл результ й аудио
		изменя
		изменя
		е измен или сни ся.
		е измен или сни ся.

ер
ых
ф-
г-
ш
),
е,
ых
ии
а-
а-
о-
ых
и-
к,
а,
4;
то
5;
и-
ий
ых
о-
р-
у-
е-
о-
я-
н-
ий
н-
од
н-
х-
ий
ы
и
я
е
э-
х
э-
ие
ствовали

Таблица 18

Влияние неспецифических систем мозга на условнорефлекторную деятельность

Препарат	Состояние неспецифических систем мозга	Сохранность ранее выработанных условных рефлексов	Образование новых условных связей	Генерализация условных рефлексов	Вегетативные компоненты условных рефлексов	Внутреннее торможение			Относительно сложные формы кортикальной деятельности	Память		Особенности условных оборонительных рефлексов
						дифференцировка	условный тормоз	запаздывание		кратковременная	долговременная	
Аминазин.	К, АТ, ХЯ, НТ, ЗГ, ПГ, ГП, РФ, М	Сохранены, за исключением оборонительных.	Возможно, за исключением оборонительных.	Сужена.	Исчезают.	Улучшается.	Возможность образования облегчается.	Нарушается.	Сохранены, но заметна их истощаемость.	Ухудшается.	Ухудшается.	Уменьшается интенсивность, суживается генерализация, утрачивается доминантность, исчезают вегетативные компоненты.
Амитал-натрий.		Сохранены.	Возможно.	Расширена.	Ослаблены.	Нарушается.	Нарушается, появляется рефлекс второго порядка.	Нарушается.	Сохранены, могут быть несколько сниженными. Ухудшается подвижность нервных процессов.	Улучшается.	Ухудшается.	Избирательно не угнетаются, вегетативные компоненты слабеют.
Бемегрид.		Сохранены.	Возможно.	Не изменена или несколько расширена.	Ослаблены.	Может нарушаться.	Не исследовались.	Сохраняется.	Системная деятельность улучшается только в случаях, если до введения она была угнетена. Резко улучшается подвижность нервных процессов.	Улучшается.	Улучшается.	Избирательно не угнетаются, вегетативные компоненты слабеют.
Тофранил (антидепрессивное действие).		Сохранены.	Возможно.	Несколько расширяется.	Усилены.	Сохраняется или улучшается.	Возможность образования облегчается.	Улучшается.	Улучшаются: системная деятельность, дифференцирование комплексных раздражителей, данные словесного эксперимента.	Улучшается.	Улучшается.	Уменьшается интенсивность, суживается генерализация, утрачивается доминантность. Вегетативные компоненты сохранены.
Тофранил (усиление раздражительности и тревоги).		Сохранены, могут быть нерегулярными.	Возможно, но периодами резко затруднено.	Трудно определить из-за нерегулярности условных рефлексов.	Резко усилены.	Трудно определить из-за нерегулярности условных рефлексов. Скорее ухудшается.				Исследовать не удается.	Улучшается запоминание раздражителей, связанных с болевым пунктом.	Резкое усиление интенсивности, широкая генерализация, выраженная доминантность. Резкое усиление вегетативных компонентов.
Адреналин.		Сохранены, могут быть нерегулярными.	Возможно, но периодами резко затруднено.	Трудно определить из-за нерегулярности условных рефлексов.	Резко усилены.	Трудно определить из-за нерегулярности условных рефлексов. Скорее ухудшается.				Не исследовались.		Резкое усиление интенсивности, широкая генерализация, выраженная доминантность. Резкое усиление вегетативных компонентов.

Примечание. *К* — кора; *АТ* — ассоциативные ядра таламуса; *ЗГ* — задний гипоталамус; *М* — мозжечок; *РФ* — ретикулярная формация; *ГП* — гипофиз; *ПГ* — передний гипоталамус; *НТ* — неспецифические ядра таламуса; *ХЯ* — хвостатые ядра.

Таблица 18

Влияние неспецифических систем мозга на условнорефлекторную деятельность

Образование новых условных связей	Генерализация условных рефлексов	Вегетативные компоненты условных рефлексов	Внутреннее торможение			Относительно сложные формы кортикальной деятельности	Память	
			дифференцировка	условный тормоз	запаздывание		кратковременная	долговременная
Возможно, за исключением оборонительных.	Сужена.	Исчезают.	Улучшается.	Возможность образования облегчается.	Нарушается.	Сохранены, но заметна их истощаемость.	Ухудшается.	Ухудшается.
Возможно.	Расширена.	Ослаблены.	Нарушается.	Нарушается, появляется рефлекс второго порядка.	Нарушается.	Сохранены, могут быть несколько сниженными. Ухудшается подвижность нервных процессов.	Улучшается.	Ухудшается.
Возможно.	Не изменена или несколько расширена.	Ослаблены.	Может нарушаться.	Не исследовались.	Сохраняется.	Системная деятельность улучшается только в случаях, если до введения она была угнетена. Резко улучшается подвижность нервных процессов.	Улучшается.	Улучшается.
Возможно.	Несколько расширяется.	Усилены.	Сохраняется или улучшается.	Возможность образования облегчается.	Улучшается.	Улучшаются: системная деятельность, дифференцирование комплексных раздражителей, данные словесного эксперимента.	Улучшается.	Улучшается.

Тофранил (антидепрессивное действие).		Сохранены.	Возможно.	Несколько расширяется.	Усилены.	Сохраняется или улучш ется.
Тофранил (усиление раздражительности и тревоги).		Сохранены, могут быть нерегулярными.	Возможно, но периодами резко затруднено.	Трудно определить из-за нерегулярности условных рефлексов.	Резко усилены.	Трудно оп ухудшает
Адреналин.		Сохранены, могут быть нерегулярными.	Возможно, но периодами резко затруднено.	Трудно определить из-за нерегулярности условных рефлексов.	Резко усилены.	Трудно о ухудша

Примечание. *К* — кора; *АТ* — ассоциативные ядра таламуса; *ЗГ* — задний гипоталамус; *М* — мозжечок; *РФ* — ретикулярная формация; *ГП* — гипофиз;

Таблица 18

Влияние неспецифических систем мозга на условнорефлекторную деятельность

Препарат	Состояние неспецифических систем мозга	Сохранность ранее выработанных условных рефлексов	Образование новых условных связей	Генерализация условных рефлексов	Вегетативные компоненты условных рефлексов	Внутреннее торможение			Относительно сложные формы кортикальной деятельности	Память		Особенности условных оборонительных рефлексов
						дифференцировка	условный тормоз	запаздывание		кратковременная	долговременная	
Аминазин.	К, АТ, ХЯ, НТ, ЗГ, ПГ, ГП, РФ, М	Сохранены, за исключением оборонительных.	Возможно, за исключением оборонительных.	Сужена.	Исчезают.	Улучшается.	Возможность образования облегчается.	Нарушается.	Сохранены, но заметна их истощаемость.	Ухудшается.	Ухудшается.	Уменьшается интенсивность, суживается генерализация, утрачивается доминантность, исчезают вегетативные компоненты.
Амитал-натрий.		Сохранены.	Возможно.	Расширена.	Ослаблены.	Нарушается.	Нарушается, появляется рефлекс второго порядка.	Нарушается.	Сохранены, могут быть несколько сниженными. Ухудшается подвижность нервных процессов.	Улучшается.	Ухудшается.	Избирательно не угнетаются, вегетативные компоненты слабеют.
Бемегрид.		Сохранены.	Возможно.	Не изменена или несколько расширена.	Ослаблены.	Может нарушаться.	Не исследовались.	Сохраняется.	Системная деятельность улучшается только в случаях, если до введения она была угнетена. Резко улучшается подвижность нервных процессов.	Улучшается.	Улучшается.	Избирательно не угнетаются, вегетативные компоненты слабеют.
Тофранил (антидепрессивное действие).		Сохранены.	Возможно.	Несколько расширяется.	Усилены.	Сохраняется или улучшается.	Возможность образования облегчается.	Улучшается.	Улучшаются: системная деятельность, дифференцирование комплексных раздражителей, данные словесного эксперимента.	Улучшается.	Улучшается.	Уменьшается интенсивность, суживается генерализация, утрачивается доминантность. Вегетативные компоненты сохранены.
Тофранил (усиление раздражительности и тревоги).		Сохранены, могут быть нерегулярными.	Возможно, но периодами резко затруднено.	Трудно определить из-за нерегулярности условных рефлексов.	Резко усилены.	Трудно определить из-за нерегулярности условных рефлексов. Скорее ухудшается.				Исследовать не удается.	Улучшается запоминание раздражителей, связанных с больным пунктом.	Резкое усиление интенсивности, широкая генерализация, выраженная доминантность. Резкое усиление вегетативных компонентов.
Адреналин.		Сохранены, могут быть нерегулярными.	Возможно, но периодами резко затруднено.	Трудно определить из-за нерегулярности условных рефлексов.	Резко усилены.	Трудно определить из-за нерегулярности условных рефлексов. Скорее ухудшается.				Не исследовались.		Резкое усиление интенсивности, широкая генерализация, выраженная доминантность. Резкое усиление вегетативных компонентов.

Примечание. *К* — кора; *АТ* — ассоциативные ядра таламуса; *ЗГ* — задний гипоталамус; *М* — мозжечок; *РФ* — ретикулярная формация; *ГП* — гипофиз; *ПГ* — передний гипоталамус; *НТ* — неспецифические ядра таламуса; *ХЯ* — хвостатые ядра.

Таблица 19

Влияние неспецифических систем мозга на различные характеристики слуха

Препарат	Состояние неспецифических систем мозга	Абсолютные пороги слуха		Дифференциальные пороги		Пороги вегетативных реакций на звуковые раздражители	Адаптация к звуковой нагрузке	Пороги слуха по результатам речевой аудиометрии	Выделение из шума	
		для длительно действующих тональных сигналов	для коротких тональных сигналов (до 10 мсек.)	по частоте	по интенсивности				тональных сигналов	речевых сигналов
Аминазин.		Не изменяются или несколько повышаются.	Несколько повышаются.	Не изменяются.	Не изменяются или несколько снижаются для громких звуков.	Резко повышаются.	Резко слабеет.	Не изменяются.	Ухудшается.	Ухудшается.
Амитал-натрий.		Не изменяются или несколько повышаются.	Резко повышаются.	Повышаются.	Повышаются.	Повышаются.	Резко слабеет.	Не изменяются.	Улучшается.	Улучшается.
Бемегрид.		Не изменяются. При исходных повышенных порогах — снижаются.	Снижаются.	Снижаются.	Снижаются.	Повышаются.	Резко слабеет.	Не изменяются или снижаются.	Улучшается.	Улучшается.
Тофранил (антидепрессивный эффект).		Не изменяются или снижаются.	Снижаются.	Снижаются.	Снижаются.	Снижаются.	Усиливается.	Не изменяются или снижаются.	Не изменяется или улучшается.	Улучшается.
Тофранил (состояние усиления раздражительности и тревоги).		Снижаются, резко колеблются, нарушается константность звукового образа.	Не исследованы.	Не исследованы.	Снижаются.	Резко снижаются.	Резко усиливается.	Не изменяются.	Ухудшается (особенно высоких тонов).	Ухудшается.
Инсулиновая гипогликемия (период экзальтации альфа-ритма при ясном сознании).		Не изменяются или несколько повышаются.	Не изменяются или несколько повышаются. При исходных повышенных порогах могут снижаться.	Не исследованы.	Не изменяются, или снижаются.	Не исследованы.	Резко слабеет.	Снижаются.	Улучшается.	Не изменяется.
Инсулиновая гипогликемия (период дельта-синусоидального ритма при ясном сознании).		Резко повышаются.	Повышаются.	Не исследованы.	Повышаются.	Не исследованы.	Резко слабеет.	Не изменяются.	Ухудшается.	Ухудшается.

Примечание. *К* — кора; *АТ* — ассоциативные ядра таламуса; *ЗГ* — задний гипоталамус; *М* — мозжечок; *РФ* — ретикулярная формация; *ГП* — гипофиз; *ПГ* — передний гипоталамус; *НТ* — неспецифические ядра таламуса; *ХЯ* — хвостатые ядра.

рушение таламуса и, в частности, его неспецифических ядер ведет к ослаблению или даже полному исчезновению условных рефлексов, нарушению дифференцировок и запаздывающих рефлексов (Шустин, 1963; Thompson, 1963; Sulman, 1964; Wanderwolf, 1964; Delacour et al., 1965; Cardo, Taure, 1966; McAdam et al., 1966). По данным Делакура и др. (Delacour et al., 1965), оборонительные условные рефлексы нарушаются при этом больше, чем пищевые. Образование новых условных рефлексов при таких разрушениях также затруднено. При одностороннем разрушении таламуса условные рефлексы нарушаются только на стороне поражения (Абуладзе, 1956; Гаврилова, 1963). Во многих исследованиях прослеживалось влияние, которое оказывают на условнорефлекторную деятельность стимуляция или разрушение других глубоких структур: гиппокампа, различных образований лимбической системы, заднего гипоталамуса, базальных ядер (Лишак, 1955; Черешнев, 1960; Тушманова, 1961; Ikeda, 1961; Romanina, 1962; Weiskrantz et al., 1962; Доти, 1963; Нуцубидзе, 1964; Олешко, 1964; Balinska et al., 1964; Endröczi, 1964; Алликметс и Дитрих, 1965; Воронина и Тушманова, 1965; Фонберг, 1965; Santacana et al., 1966, и др.). Роль глубоких структур в кортикальной деятельности изучалась и путем рагистрации изменений биоэлектрической активности, возникающих в этих структурах в процессе образования временных связей. В ходе этих исследований было показано, что в процессе упрочения условного рефлекса происходит перераспределение активности различных глубоких структур, вследствие чего констелляция возбуждения в период замыкания условной связи и при осуществлении уже упроченной реакции оказывается различной.

Еще одним методом изучения роли глубоких структур в деятельности коры больших полушарий является прием направленного фармакологического воздействия. В исследованиях высшей нервной деятельности человека этот прием является почти единственным.

В наших исследованиях выявилось, что возникающие под влиянием некоторых психофармакологических препаратов избирательные изменения активности определенных глубоких структур неизменно коррелируют с определенной картиной изменений условнорефлекторной деятельности. Эти данные суммированы в табл. 18. Как видно из таблицы, при использованных нами дозировках, как правило, сохранялась возможность образования новых условных рефлексов и осуществления рефлексов ранее выработанных. Однако условнорефлекторная деятельность претерпевала ряд существенных изменений, причем характер этих изменений в большой мере зависел от особенностей перераспределения активности глубоких структур мозга.

Сохранность условных рефлексов. Все препараты, повышающие активность неспецифических систем таламуса, способствовали

улучшению кратковременной памяти. Этот эффект не зависел от особенностей влияния препарата на активность ретикулярных структур. Так, улучшение кратковременной памяти наблюдалось и при действии амитал-натрия и бемегрида, подавляющих активность ретикулярной формации, и при действии тофранила, усиливающего ее активность. В противоположность этому препараты, понижающие активность неспецифических ядер таламуса, например аминазин, кратковременную память резко ухудшали.

В основе долговременной памяти лежат, вероятно, другие механизмы. Этот вид памяти в большей мере зависит от активности ретикулярной формации. Нарушение долговременной памяти наблюдалось при действии аминазина и амитал-натрия, т. е. препаратов различно влияющих на неспецифические системы таламуса, но угнетающих активность ретикулярных структур. Тофранил, стимулирующий активность ретикулярной формации, долговременную память улучшал. Некоторое исключение из этого правила представляет действие бемегрида, который снижал активность ретикулярной формации, но в то же время не оказывал заметного действия на долговременную память. Возможно, это объясняется тем, что ретикулярная формация подавляется бемегридом менее глубоко, чем другими препаратами. Приведенные данные указывают на то, что в механизмах кратковременной и долговременной памяти принимают участие разные глубокие структуры.

Генерализация условных рефлексов. Данные, приведенные в табл. 18, свидетельствуют о том, что широта генерализации условных рефлексов, выработанных на речевом подкреплении, зависит главным образом от активности неспецифических систем таламуса. Генерализация резко суживается при падении активности этих систем и расширяется при нарастании их активности. Генерализация условных рефлексов, по-видимому, мало зависит от состояния ретикулярной формации. Она расширяется и под влиянием амитал-натрия, подавляющего активность ретикулярных структур, и под влиянием тофранила, стимулирующего их активность.

В доступной нам литературе мы не нашли работ, в которых были бы прослежены изменения генерализации условных рефлексов при повышении и понижении активности неспецифических систем таламуса. Однако косвенное подтверждение правомерности нашего предположения содержится в данных ряда экспериментальных исследований. Так, барбитураты расширяют кортикальные зоны, в которых прослеживаются реакции вовлечения, вызванные стимуляцией неспецифических ядер таламуса (Domino, 1955; King, 1956; Killam, Killam, 1957), а аминазин эти корковые зоны заметно суживает (Ван Тай-ань и Белехова, 1961). Следовательно, и в этих опытах распространение возбуждения по коре облегчается препаратами, повышающими активность неспецифических систем

него гипоталамуса, по-видимому, тормозят функции субкортикальных отделов слухового прибора. Кортикальные отделы слухового анализатора регулируются неспецифическими системами таламуса и хвостатыми ядрами. При этом ассоциативные ядра таламуса облегчают кортикальный анализ звука, а медиальные ядра таламуса и хвостатые ядра его затрудняют. Иначе говоря,

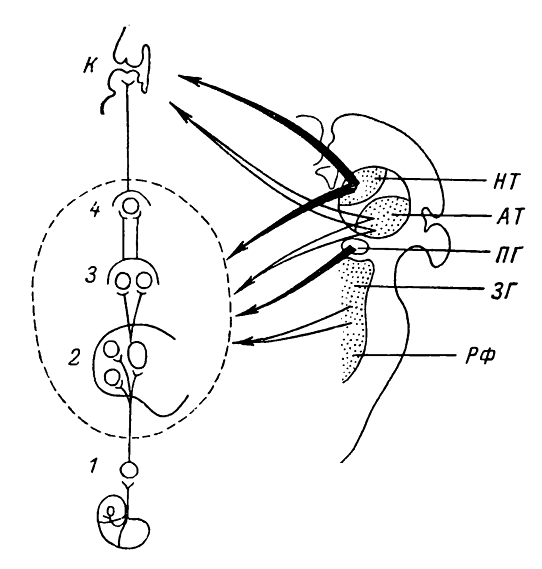


Рис. 91. Схема влияний неспецифических систем мозга на различные уровни слухового анализатора.

К — слуховая проекционная зона коры; *НТ* — неспецифические ядра таламуса; *АТ* — ассоциативные ядра таламуса; *ПГ* — передний гипоталамус; *ЗГ* — задний гипоталамус; *РФ* — ретикулярная формация. *1* — спиралевидный узел; *2* — кохлеарное ядро, трапециевидное тело; *3* — нижнее двухолмие; *4* — медиальное коленчатое тело. *Прерывистая кривая* — субкортикальные уровни слухового пути; *светлые стрелки* — облегчающие влияния; *черные* — тормозные влияния.

субкортикальные отделы слухового прибора регулируются всеми неспецифическими системами — и ретикулярной формацией, и неспецифическими системами таламуса, и хвостатыми ядрами, и структурами переднего гипоталамуса; кортикальные же отделы анализатора регулируются преимущественно неспецифическими системами таламуса и хвостатыми ядрами. Предположительное

как в наших исследованиях изменение активности хвостатых ядер обычно сочеталось с изменением активности неспецифических ядер таламуса. Поэтому вычленить роль каждой из этих структур было невозможно.

переднего гипоталамуса может возникнуть глубокий сон (Sterman, Clemente, 1962).

Каждая из форм генерализованных влияний имеет свой путь и свою зону распространения по коре мозга. Влияния, связанные с ретикулярной формацией ствола и задним гипоталамусом, распространяются по системе: ретикулярная формация → задний гипоталамус → дорсальный гиппокамп и охватывают всю кору. Генерализованные влияния, связанные с неспецифическими ядрами таламуса и хвостатыми ядрами, прослеживаются главным образом в моторных зонах коры. Генерализованные влияния, имеющие своим источником передний гипоталамус, достигают коры по системе: передний гипоталамус → пириформная, а затем сенсомоторная кора (Соллертинская и др., 1965, 1966).

Характер восходящих влияний зависит не только от источника, но и от соотношения активности различных структур. Так, после повторного раздражения переднего гипоталамуса стимуляция ретикулярной формации и заднего гипоталамуса также начинает вызывать появление высокоамплитудных медленных волн, т. е. реакции, характерные для переднего гипоталамуса; после многократного раздражения неспецифических ядер таламуса стимуляция переднего и заднего гипоталамуса начинает вызывать залпы веретен, т. е. реакции, характерные для медиальных ядер таламуса (Багров и др., 1966; Соллертинская и др., 1966). Эти факты показывают, что в определенных условиях любой источник генерализованных влияний легко приобретает при усилении активности доминантный характер. Он оказывается сенсибилизированным в отношении возбуждения других структур и определяет характер реакции на раздражения, непосредственно к нему не относящиеся.

Изложенные результаты исследований, проведенных нами на людях, показывают, что с помощью фармакологических средств, избирательно или преимущественно действующих на определенные структуры мозга, удается усилить или исключить те или иные формы восходящих генерализованных влияний. Каждая форма восходящих влияний неизменно коррелирует с определенными изменениями поведения, характерной картиной эффекта и своеобразными особенностями кортикальной деятельности, памяти и рецепции. Это позволяет выделить клинико-физиологические синдромы, типичные для усиления или подавления активности каждой из форм восходящих влияний.

Синдром доминирования восходящих влияний переднего гипоталамуса и снижения активности ретикулярной формации, неспецифических систем таламуса и хвостатых ядер. С максимальной отчетливостью синдром выявляется после введения аминазина. Характерными признаками синдрома являются эмоциональная индифферентность, опустошенность, безразличие, утрата ини-

Наталья Николаевна Трауготт, Яков Юрьевич Багров, Лев Яковлевич Балонов, Вадим Львович Деглин, Далила Абрамовна Кауфман, Андрей Евгеньевич Личко

ОЧЕРКИ ПСИХОФАРМАКОЛОГИИ ЧЕЛОВЕКА

Утверждено к печати Институтом эволюционной физиологии и биохимии им. И. М. Сеченова Академии наук СССР

Редактор издательства Н. В. Натарова
Художник Д. С. Данилов
Технический редактор И. М. Татаринова
Корректоры: Г. А. Аухимович, Л. Я. Комм и Г. В. Семерикова

Сдано в набор 2/IV 1968 г. Подписано к печати 24/VII 1968 г. РИСО АН СССР № 29-70В. Формат бумаги 60×90 1/16. Бум. л. 10 1/2. Печ. л. 20 1/2+1 вкл. (1/2 печ. л.). 21 усл. печ. л. Уч.-изд. л. 23.04. Изд. № 3718. Тип. зак. № 1018. М-23050. Тираж 4000.
Бумага типографская № 1.
Цена 1 р. 71 к.

Ленинградское отделение издательства «Наука»
Ленинград, В-164, Менделеевская лин., д. 1

1-я тип. издательства «Наука». Ленинград, В-34, 9 линия, д. 12

ИЗДАТЕЛЬСТВО «НАУКА»

В МАГАЗИНАХ КОНТОРЫ «АКАДЕМКНИГА»

имеются в наличии книги

Барбашова З. И. *Акклиматизация к гипоксии и ее физиологические механизмы.* 1960. 216 стр. Цена 40 к.

Библиография по условным рефлексам. Вып. 2. 1936—1948 гг. 1962. 282 стр. Цена 1 р. 02 к.

Быков К. М., Слоним А. Д. *Исследования сложнорефлекторной деятельности животных и человека в естественных условиях.* 1960. 203 стр. Цена 1 р. 12 к.

Васильев Л. Л., Благодатова Е. Т. *Центральные влияния, устраняющие и углубляющие парабиоз.* 1961. 84 стр. Цена 37 к.

Изучение высшей нервной деятельности здорового и больного ребенка. (Труды Института высшей нервной деятельности. Серия патофизиологическая. Том 8). 1961. 134 стр. Цена 85 к.

Исследование высшей нервной деятельности при нервно-психических заболеваниях. (Труды Института высшей нервной деятельности. Серия патофизиологическая. Том 7). 1960. 280 стр. Цена 1 р. 60 к.

Митюшов М. И. *Функции больших полушарий головного мозга и уровень сахара крови.* 1964. 212 стр. Цена 1 р. 10 к.

Ольнянская Р. П. *Очерки по регуляции обмена веществ.* 1964. 234 стр. Цена 1 р. 15 к.

Орбели Л. А. *Избранные труды. В пяти томах.*

Том 1. *Вопросы эволюционной физиологии.* 1961. 456 стр. Цена 2 р. 85 к.

Том 2. *Адаптационно-трофическая функция нервной системы.* 1962. 608 стр. Цена 3 р. 90 к.

Том 3. *Вопросы высшей нервной деятельности и ее развития.* 1964. 480 стр. Цена 3 р. 08 к.

1 р. 71 к.



ИЗДАТЕЛЬСТВО
«НАУКА»
ЛЕНИНГРАДСКОЕ
ОТДЕЛЕНИЕ